

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
und dem Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**HTR3A als Kandidatengen für phobischen Schwankschwindel durch die Assoziation
von Polymorphismen mit der Neurotizismusausprägung**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina Bucher
aus Ahlen

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin:	PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling
Mitberichterstatter:	PD Dr. Viktor Arbusow
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	20.02.2020



Eidesstattliche Versicherung

Bucher, Katharina

Name, Vorname

Adresse

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„HTR3A als Kandidatengen für phobischen Schwankschwindel durch die Assoziation von Polymorphismen mit der Neurotizismusaussprägung“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, 20.04.2019

Ort, Datum

Katharina Bucher

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
2	EINLEITUNG	3
2.1	Phobischer Schwankschwindel	3
2.1.1	Schwindelformen	3
2.1.2	Historisches.....	4
2.1.3	Epidemiologie	5
2.1.4	Klassifikation	6
2.1.5	Symptome / Klinik	6
2.1.6	Diagnostik	7
2.1.7	Therapie	7
2.1.8	Pathophysiologie	8
2.2	Neurotizismus	11
2.2.1	Persönlichkeit.....	11
2.2.2	Das Fünf-Faktoren-Modell	11
2.2.3	Die Fünf Faktoren des NEO-PI-R.....	12
2.2.4	Neurotizismus	13
2.2.5	Assoziation von Neurotizismus mit Angststörung und Depression	15
2.2.6	Neurotizismus und phobischer Schwankschwindel	16
2.3	Heritabilität des Persönlichkeitsfaktors Neurotizismus	18
2.3.1	Genomweite Assoziationsstudien	19
2.3.2	Kopplungsstudien	20
2.3.3	Assoziationsstudien zu Kandidatengenen	20
2.4	Das Serotonin-3A-Rezeptorgen HTR3A	25
2.4.1	Serotonin	25
2.4.2	Serotoninmetabolismus	25
2.4.3	Funktionen des serotonergen Systems	26
2.4.4	Serotonerge Bahnen und Serotonin-Rezeptoren im ZNS.....	27
2.4.5	Die Struktur der 5-HT _{3A} -Rezeptoruntereinheit	29
2.4.6	Lokalisation des HTR3A-Gens im Genom	30
2.4.7	Expression und Funktion	30
2.4.8	Therapeutisches Potential von 5-HT ₃ -Antagonisten	32
2.4.9	Assoziation von HTR3A und Neurotizismus	33
2.4.10	Funktionelle Studien	36
3	FRAGESTELLUNG.....	37
4	MATERIAL UND METHODEN.....	38
4.1	Studiendesign und Vorbedingungen.....	38
4.2	Datengewinnung	38
4.3	Probandenrekrutierung.....	39
4.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	39
4.3.2	Telefonscreening	40
4.3.3	Schriftliche psychiatrische und psychische Anamnese	40
4.3.4	Einverständniserklärung	41

4.4 Neuropsychologische Testverfahren.....	41
4.4.1 Körperliche neurologische Untersuchung	41
4.4.2 Mini-Mental-Status-Test (MMST).....	41
4.4.3 Strukturiertes klinisches Interview I und II.....	42
4.4.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision (HAWIE-R).....	42
4.4.5 Leipziger Ergebnis- und Belastungsinventar (LEBI)	43
4.4.6 Family History Assessment Module	43
4.5 Revidiertes NEO-Persönlichkeitsinventar	43
4.5.1 Entstehung	44
4.5.2 Anwendung	45
4.5.3 Testaufbau und -durchführung	46
4.5.4 Testauswertung	46
4.5.5 Interpretation.....	47
4.5.6 Gütekriterien und Norm	49
4.6 Laborverfahren	50
4.6.1 DNA-Extraktion.....	50
4.6.2 Konzentrationseinstellung der DNA	51
4.6.3 Genotypisierung	53
4.6.4 Statistische Methoden	59
5 ERGEBNISSE.....	60
5.1 Stichprobenbeschreibung	60
5.2 Beschreibung der Polymorphismen des Serotonin-3A-Rezeptorgens	61
5.3 Ergebnisse der Einzel-SNP-Analyse	62
5.3.1 Assoziation der SNPs mit dem Neurotizismus-Score	63
5.3.2 Assoziation der SNPs mit den Neurotizismus Facetten-Scores	64
5.3.3 Ergebnisse der Haplotypanalyse	72
6 DISKUSSION.....	74
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	74
6.2 Diskussion der Methoden	75
6.2.1 Zusammensetzung und Auswahl der Stichprobe	75
6.2.2 Das revidierte NEO-Persönlichkeitsinventar	76
6.2.3 Allel- und Genotypfrequenz.....	77
6.3 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse	79
6.3.1 Interpretation der Ergebnisse	80
6.3.2 Diskussion der Ergebnisse	82
6.4 Abschließende Beurteilung und Ausblick	85
7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	87
8 LITERATURVERZEICHNIS.....	89
9 LEBENSLAUF.....	110
10 DANKSAGUNG	111

1 Zusammenfassung

Mittels einer Assoziationsstudie wurde untersucht, ob die individuelle Neurotizismusausprägung durch Einzelnukleotidpolymorphismen (engl.: *single nucleotid polymorphism*, SNP) im HTR3A-Gen beeinflusst wird. Zudem wurde HTR3A als Kandidatengen für Phobischen Schwankschwindel diskutiert.

Der Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus gibt die generelle Tendenz zu negativen Emotionen und emotionaler Instabilität wieder und ist zu 40 bis 60% heritabel. Bisherige Kandidatengenstudien zeigten insbesondere eine Beteiligung von Genen des serotonergen Systems an der individuellen Neurotizismusausrprägung. Das Gen HTR3A codiert die 5-HTR_{3A}-Rezeptoruntereinheit des Serotonin-Rezeptor-3 (5-HTR₃). 5-HTR₃ moduliert sowohl das serotonerge als auch viele weitere Neurotransmitter-Systeme und hat einen großen Einfluss auf ängstliche Verhaltensweisen. Anhand von HTR3A *knock-out*-Mäusen ließ sich die Beteiligung von HTR3A an ängstlichen Verhaltensweisen bestätigen, auch konnte bereits eine Assoziation von SNPs im HTR3A-Gen und der individuellen Neurotizismusausrprägung nachgewiesen werden. Durch die Erforschung der genetischen Architektur des Persönlichkeitsfaktors Neurotizismus könnten auch biologische Mechanismen des Phobischen Schwankschwindels (engl.: *phobic postural vertigo*, PPV) aufgedeckt werden. PPV, ein chronischer Schwindel ohne objektivierbaren organischen Befund, ist ein häufiges Krankheitsbild, das mit starken Einschränkungen des täglichen Lebens verbunden ist. Eine neurotizistische Persönlichkeit ist ein prädiktiver Faktor in der Pathophysiologie des PPV. Neurotizismus ist daher ein interessanter Phänotyp in der Erforschung von Kandidatengen des PPV.

Für die Datenerhebung wurden 2.206 gesunde, neuropsychiatrisch unauffällige Probanden aus dem Raum München per Zufallsstichprobe untersucht. Alle Probanden erhielten zur Bearbeitung die Selbstbeurteilungsform des revidierten NEO Persönlichkeitsinventars (NEO-PI-R), mit dem die individuelle Ausprägung des Persönlichkeitsfaktors Neurotizismus mit dessen sechs Facetten standardisiert erfasst werden kann. Die Probanden-DNA wurde genotypisiert und die Genotypfrequenz von neun SNPs in Beziehung zur individuellen Neurotizismusausrprägung gesetzt. Zudem wurden die SNPs auf ein Kopplungsungleichgewicht überprüft.

Zusammenfassung

Von den neun untersuchten SNPs zeigten zwei eine signifikante Assoziation zu den Neurotizismus-Scores des NEO-PI-R. Der Genotyp AA des SNPs rs2846632 zeigte sich mit signifikant höheren Werten ($p < 0,05$) im Neurotizismus-Gesamtscore sowie mit vier von sechs Facetten-Scores assoziiert. In einer weiteren Facette zeigte sich ein Trend ($p < 0,1$). Der Genotyp AA des SNPs rs34327364 zeigte sich mit signifikant höheren Werten in einem der sechs Facetten-Scores assoziiert. In der Haplotypenanalyse konnte ein Haplotypenblock mit sieben der neun untersuchten SNPs identifiziert werden. Träger des Haplotyps GTCTAGC zeigten signifikant höhere Werte im Neurotizismus-Gesamtscore und in drei Facetten-Scores ($p < 0,05$) sowie in zwei weiteren Facetten-Scores einen Trend zu höheren Scores ($p < 0,1$). Die Haplotypenanalyse bestätigte die in der Einzel-SNP-Analyse beobachtete Assoziation mit dem SNP rs2846632.

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern Hinweise für eine Assoziation zwischen dem HTR3A-Gen und der individuellen Neurotizismusaussprägung. Das HTR3A-Gen ist somit auch als Kandidatengen für phobischen Schwankschwindel interessant. In weiteren Studien sollte daher der Zusammenhang zwischen Polymorphismen des HTR3A-Gens und PPV untersucht werden. Durch die Erforschung der genetischen Grundlagen könnten neue Therapiemöglichkeiten für PPV entwickelt werden.

2 Einleitung

2.1 Phobischer Schwankschwindel

Phobischer Schwankschwindel (PPV, engl. *phobic postural vertigo*) ist eine Form des somatoformen Schwindels. Er ist definiert als chronischer subjektiver Schwankschwindel mit Gang- und Standunsicherheit ohne objektivierbare Ursache. Die Beschwerden treten dabei in kontextabhängiger Intensität auf und sind an die Körperposition gebunden. Persönlichkeitsmerkmale wie eine introvertierte, neurotizistische Persönlichkeit prädisponieren zur Entstehung und Chronifizierung eines PPV (Brandt, 1996, Brandt & Dieterich, 1986, Staab et al., 2010, Staab, 2012).

2.1.1 Schwindelformen

Schwindel ist entweder eine Störung der räumlichen Orientierung oder die fehlerhafte Wahrnehmung von Eigenbewegungen und/oder der Umgebungsbewegungen (Brandt et al., 2013). Die Orientierung im Raum wird durch das Zusammenspiel von peripher- und zentralvestibulärem Apparat, visuellem System sowie somatosensorischem und motorischem System aufrechterhalten. Störungen in diesem Zusammenspiel können zu Schwindel führen. Schwindel ist ein Symptom, das Syndrome unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese umfasst und daher eine interdisziplinäre Diagnostik und Behandlung erfordert (Brandt et al., 2013). Charakteristisch für alle Schwindelformen ist der Symptomkomplex aus Wahrnehmung von Scheinbewegungen (Schwindel), Störung der Blickstabilisation (Nystagmus), der Haltungsregulation (Ataxie) und des Vegetativums (Übelkeit und Erbrechen) (Brandt & Daroff, 1980).

Schwindel führt meist zu Beeinträchtigung im Alltag und daher zu häufigen Arztbesuchen (Hannaford et al., 2005). In der neurologischen Praxis ist Schwindel das zweithäufigste (Eckhardt-Henn et al., 1997) und auch in der Hausarztpraxis eines der häufigsten Leitsymptome (Hannaford et al., 2005, Kroenke & Mangelsdorff, 1989, Kroenke & Price, 1993, Yardley et al., 1998). Nach einem deutschen neurootologischen Survey liegt die Lebenszeitprävalenz für mittelstarken bis starken Schwindel bei 29,5% (Neuhauser et al., 2008). Da es nur wenige interdisziplinäre Spezialambulanzen gibt, bleiben Schwindelerkrankungen oft unterdiagnostiziert und folglich untherapiert (Geser & Straumann, 2012).

Die Ursachen für Schwindel sind vielfältig. Es wird unterschieden zwischen physiologischem Reizschwindel (z.B. Drehschwindel nach dem Karussellfahren) und

pathologischem Läsionsschwindel. Letzterer lässt sich unterteilen in: 1) Vestibuläre Syndrome, die entweder peripher, durch Läsionen des Labyrinths und/oder des Nervus vestibularis, oder zentral, durch Läsionen vestibulärer Bahnen oder Kerngebiete, entstehen 2) somatoforme Schwindelsyndrome und 3) nicht-vestibuläre und nicht-somatoforme Schwindelsyndrome (Brandt et al., 2012, Brandt et al., 2013). Bei somatoformen Schwindelsyndromen besteht Schwindel ohne objektivierbaren, organischen Befund (Dieterich & Eckhardt-Henn, 2004). Somatoformer Schwindel kann primär oder sekundär in Folge einer vestibulären Störung auftreten (Eckhardt-Henn & Dieterich, 2005). Vestibuläre Störung haben in 30% der Fälle einen sekundär somatoformen Schwindel zur Folge (Brandt et al., 2012). Die häufigste Form des somatoformen Schwindels ist der phobische Schwankschwindel (Eckhardt-Henn et al., 2008).

2.1.2 Historisches

Brandt und Dieterich führten 1986 den Begriff „Phobischer Schwankschwindel“ (PPV) zur Beschreibung eines kontextabhängigen Benommenheits- und Schwankschwindels ein (Brandt & Dieterich, 1986). Später legte Brandt folgende Diagnosekriterien fest: 1) Benommenheitsschwindel und subjektive Gleichgewichtsstörung im Stand und Gang bei unauffälligem neurootologischen Befund; 2) Episodenartiges Auftreten, begleitet von Fallangst, ohne Sturz 3) Situationsgebundenes Auftreten bei auch für andere phobische Syndrome bekannten, externen Auslösern wie Brücken, großen Menschenansammlungen oder leeren Räumen; 4) Angstzustände und vegetative Missempfindungen während oder nach der Attacke; 5) Eine zwanghafte Persönlichkeit, emotionale Instabilität oder eine milde depressive Symptomatik; 6) Erkrankungsbeginn meist in Folge einer psychosozial belastenden Situation oder einer organisch-vestibulären Erkrankung (Brandt, 1996).

Um den PPV von einer Unterform der Panikstörung abzugrenzen, untersuchten Kapfhammer et al. 42 Betroffene mit dem strukturierten psychiatrischen Interview (DSM-III-R) und konnten die eigenständige Entität des Krankheitsbildes bestätigen (Kapfhammer et al., 1997). Auch eine Langzeitverlaufsstudie mit 106 Individuen, bei denen im Durchschnitt 8,5 Jahre zuvor ein PPV diagnostiziert wurde, zeigte, dass die Diagnose PPV bei keinem der Patienten revidiert werden musste (Huppert et al., 2005).

In Studien zu den dem PPV zugrundeliegenden Mechanismen zeigte sich bei Betroffenen eine inadäquat erhöhte Aufmerksamkeit und Kontrolle der Gangfunktion. Unter Aufhebung der visuellen Kontrolle nahmen die Gangveränderungen zu. Dies wurde als

Indikator für eine vermehrte Abhängigkeit der Patienten von der visuellen Kontrolle des Laufens gewertet (Schniepp et al., 2014). Im Angelsächsischen wurde aufgrund des visuellen Einflusses der Begriff „visual vertigo“ eingeführt (Bronstein, 1995).

Staab und Kollegen entwickelten das Konzept des PPV weiter und führten 2007 das Modell des *chronic subjectiv dizziness* (CSD) mit folgenden Merkmalen ein: 1) Chronischer (\geq drei Monate) andauernder Schwindel, der an den meisten Tagen auftritt; 2) Eine Überempfindlichkeit gegenüber Bewegungsreizen, entweder durch Eigen- oder Umweltbewegungen; 3) Schwierigkeiten bei präzisen visuellen Anforderungen wie Lesen oder Computertätigkeiten (Staab & Ruckenstein, 2007). In ihren Arbeiten zeigten sie, dass die von Brandt in die Diagnosekriterien des PPV einbezogenen Persönlichkeitszüge prädisponierende Faktoren oder Komorbiditäten, jedoch keine Kernkomponenten des Krankheitsbildes darstellen (Ruckenstein & Staab, 2009, Staab & Ruckenstein, 2007).

Für eine Kompatibilität mit den DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; englisch für „Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen“) wurde CSD zu *Persistent Postural-Perceptual Dizziness* (PPPD) umbenannt (Bisdorff et al., 2015). Die Weltgesundheitsorganisation hat PPPD in den Entwurf der Diagnosen eingeschlossen, die in der nächsten Auflage der International Classification of Diseases (ICD-11 Beta Draft) hinzugefügt werden sollen (ICD-11 Beta Draft, 2016).

Die oben genannten Bezeichnungen bestehen parallel. Phobischer Schwankschwindel (PPV) ist jedoch im deutschsprachigen Raum weit verbreitet (Strupp & Brandt, 2014) und wird daher im Folgenden zur Beschreibung des Krankheitsbildes verwendet.

2.1.3 Epidemiologie

In einer überregionalen Schwindelambulanz stellte der PPV nach dem benignen peripheren paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPPV) die zweithäufigste Schwindelursache dar (Brandt, 1996, Feurecker et al., 2015, Strupp et al., 2003). PPV kann sich bei Erwachsenen in jedem Alter und ohne Geschlechtspräferenz manifestieren. Am häufigsten tritt er zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr auf und stellt in dieser Altersgruppe die relativ häufigste Schwindelform dar (20-26%) (Kapfhammer et al., 1997, Strupp et al., 2003). Durch das häufige Auftreten des Krankheitsbildes, die häufige Chronifizierung und die daraus folgenden Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens kommt dem PPV eine wichtige medizinische und sozioökonomische Bedeutung zu (Strupp et al., 2003).

2.1.4 Klassifikation

Nach Staab und Ruckenstein kann der PPV nach zugrundeliegendem Auslöser in drei Formen unterteilt werden: 1) Die psychogene Form, bei der durch eine zugrundeliegende psychiatrische Störung, meist eine Panik- oder Angststörung, schwindelähnliche Symptome ausgelöst werden; 2) Die otogene Form, durch initial organisch-vestibuläre Erkrankungen hervorgerufen; 3) Die interaktive Form, eine Mischform der ersten beiden Formen, die bei vorbestehender Angststörung durch das Auftreten einer vestibulären Störung hervorgerufen wird (Staab & Ruckenstein, 2003).

2.1.5 Symptome / Klinik

Leitsymptom des PPV ist ein chronischer, subjektiver Schwankschwindel ohne objektivierbaren Befund. Die Intensität kann schwanken, auch können symptomfreie Phasen auftreten. Begleitend tritt häufig eine Stand- und Gangunsicherheit auf, mit attackenartig auftretender Fallangst ohne reale Stürze. Die Symptomatik ist an die Körperposition gebunden. Sie ist meist im Stehen und Gehen am stärksten, schwächer im Sitzen und sehr schwach im Liegen. Während oder kurz nach der Attacke können Angst oder vegetative Missempfindungen auftreten. Die Symptome treten außerdem in kontextabhängiger Intensität auf. Bestimmte Sozial- oder Umgebungssituationen wie Brücken, Auto fahren, lange Flure, leere Räume und große Menschenansammlungen können die Symptome verstärken (Brandt, 1996, Brandt & Dieterich, 1986). Staab et al. beschrieben in der Definition des CSD zudem eine Symptomverstärkung durch optische Reize wie aktive oder passive Eigenbewegungen, präzise visuelle Tätigkeit (z.B. am Computerbildschirm) oder komplexe visuelle Muster (Staab & Ruckenstein, 2007).

Körperliche Betätigung führt meist zur Symptomlinderung, die mit der Beanspruchung des Gleichgewichtssystems zunimmt (Querner et al., 2000). Auch von einer Linderung durch leichten Alkoholkonsum wird häufig berichtet (Brandt et al., 2013).

Die Symptome verstärken und generalisieren im Verlauf häufig. Typisch ist die Entwicklung eines Vermeidungsverhalten gegenüber auslösenden Reizen (Kapfhammer et al., 1997). Dieses kann zu alltäglichen Einschränkungen, sogar bis zum Unvermögen die eigene Wohnung zu verlassen, führen (Brandt et al., 2013).

2.1.6 Diagnostik

Phobischer Schwankschwindel ist eine klinische Ausschlussdiagnose, die auf der typischen Anamnese eines kontext- und körperpositionsgebundenen Schwankschwindels beruht. Eine organische Erkrankung sollte zunächst mit folgenden Untersuchungen ausgeschlossen werden: neurootologische Untersuchung, Videookulographie, kalorische Spülung, Posturografie, Bildgebung und Duplexsonografie. Diese Untersuchungen sind typischerweise unauffällig oder zeigen Störungen, durch die sich die Beschwerden nicht erklären lassen (Brandt et al., 2013). Positive Befunde der neurootologischen Untersuchungen können auch auf Komorbiditäten hinweisen und sollten daher nicht zum Ausschluss der Diagnose führen (Staab et al., 2010). Berichten Patienten von früheren Schwindelepisoden kann dies auf die otogene Form (sekundärer PPV) hinweisen, die durch eine initial vestibuläre Störung ausgelöst wurde (Eckhardt-Henn & Dieterich, 2005).

In der Posturografie zeigen PPV Patienten im normalen Stand Kontrollmechanismen in Form von einer verstärkten Ko-Kontraktion gegenspieler Fußmuskulatur, die Gesunde nur bei Sturzgefahr anwenden. Dadurch ist im normalen Stand ein vermehrtes Schwanken messbar, unter erschwerten Gleichgewichtsbedingungen sind die Balanceleistungen aber kaum von denen Gesunder zu unterscheiden (Krafczyk et al., 2006, Querner et al., 2000).

Die Diagnosestellung erfolgt meist erst nach vielen Arztbesuchen und apparativen Untersuchungen (Brandt et al., 2013), im Mittel vergehen bis zur Diagnosestellung drei Jahre (Huppert et al., 1995).

2.1.7 Therapie

Ca. 70% der Patienten mit unbehandelten somatoformen Schwindelerkrankungen haben nach mehreren Jahren noch Schwindel und sind im Vergleich zu Patienten mit organischen Schwindelerkrankungen stärker in Berufs- und Alltagsaktivitäten beeinträchtigt (Eckhardt-Henn et al., 2003, Furman & Jacob, 1997).

Bei richtiger Diagnosestellung können ca. 70% der PPV-Patienten erfolgreich therapiert werden (Strupp et al., 2003). Bei einer mittleren Verlaufskontrolle nach 8,5 Jahren war nur bei 27% eine Remission und bei 75% eine Besserung eingetreten. Hierbei bestand eine negative Korrelation zwischen Symptombdauer vor Diagnosestellung und Symptomverbesserung (Huppert et al., 2005).

Zunächst soll dem Patient durch eine psychoedukative Aufklärung die Angst genommen werden, an einer organischen Erkrankung zu leiden und ihm den psychogenen Mechanismus der verstärkten Selbstbeobachtung sowie die entsprechende eigene Persönlichkeitsstruktur verdeutlichen. Durch aktives Aufsuchen der schwindelauslösenden Situationen kann eine Desensibilisierung erfolgen. Regelmäßiger Sport kann dabei unterstützend wirken, Vertrauen zum unwillkürlichen Gleichgewichtssystem aufzubauen. Tritt keine Besserung ein, sollte eine Verhaltenstherapie begonnen werden, die durch eine begleitende Pharmakotherapie ergänzt werden kann. Medikamente der Wahl sind Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI, engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*). SSRIs verändern und regulieren die Nervenleitung in den zum Ängstlichkeitsschaltkreis gehörenden Gehirnregionen und in den zentralen vestibulären Neuronen, welche auf Bewegung reagieren. In ca. 70% der Fälle führt die Therapie zu einem Rückgang der Symptome (Bittar & von Söhlsten Lins, 2015, Brandt et al., 2013, E.J. Mahoney et al., 2013, Feuerecker et al., 2015, Holmberg et al., 2006, Staab et al., 2004).

2.1.8 Pathophysiologie

Der dem PPV zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus ist nicht hinreichend geklärt, es bestehen jedoch mehrere Hypothesen, die ihn zu erklären versuchen.

Brandt erklärt die subjektive Wahrnehmung von Schwankschwindel und Standunsicherheit beim PPV durch eine ängstliche Kontrolle des Gleichgewichts, die zu einer Störung des Raumkonstanzmechanismus entsprechend dem Reafferenzprinzip nach von Holst und Mittelstaedt (Holst & Mittelstaedt, 1950) führt. Durch den Raumkonstanzmechanismus werden selbstgenerierte Bewegungen als Eigenbewegungen in stationärer Umwelt wahrgenommen. Dazu wird bei Bewegungen zu jeder Efferenz eine Efferenzkopie erstellt. Durch den Abgleich von Kopie und vorangegangenen Bewegungserfahrungen entsteht ein sensorisches Erwartungsmuster. Die durch die Bewegung ausgelösten vestibulären, visuellen und somatosensorischen Afferenzen werden mit dem Erwartungsmuster verglichen. Nur bei Kongruenz wird die Bewegung als Eigenbewegung in stationärer Umgebung wahrgenommen. Bei Inkongruenz wird die Bewegung als exogene Beschleunigung mit gleichzeitiger Umweltbeschleunigung empfunden, dies entspricht der Wahrnehmung von PPV-Patienten bei Körperschwankungen und Kopfbewegungen. Dabei führt die andauernde Fallangst bei PPV zur ständigen Gleichgewichtskontrolle. Folglich wird das Gleichgewicht nicht mehr unbewusst über erlernte, reflexartige Mechanismen der Haltemuskulatur reguliert, sondern bewusst über sensomotorische Regelvorgänge

eingestellt und wahrgenommen. Die ängstliche Gleichgewichtskontrolle könnte daher die Störung des Raumkonstanzmechanismus mit teilweiser Entkoppelung der Efferenzkopie für aktive Kopf- und Körperbewegungen bedingen (Brandt, 1996, Brandt et al., 2013).

Eine neuere Hypothese nach Staab et al. beschäftigt sich vor allem mit den Auslösern der Erkrankung. Sie begründet die Genese durch eine fehlerhafte Rückkehr des Gleichgewichtssystems zum Normalzustand nach einer akuten, das Gleichgewicht beeinträchtigenden, Erkrankung. Beim Auftreten einer solcher Erkrankungen werden Adaptationsmechanismen aktiviert um die Gleichgewichtsstörungen auszugleichen: Sensible Afferenzen mit falschen Gleichgewichtsinformationen werden ausgeschaltet und intakte Afferenzen verstärkt. Die posturale Kontrolle wird außerdem durch vorsichtige Bewegungen, die Nutzung von Hilfsmitteln und einer erhöhten visuell-somatosensorischen Abhängigkeit bei gleichzeitig erhöhter Aufmerksamkeit gegenüber der Umwelt erhalten. Nach Genesung der zugrundeliegenden Erkrankung werden diese Mechanismen deaktiviert und die natürliche Gleichgewichtskontrolle wiederhergestellt. Prädisponierende Faktoren wie eine ängstliche, introvertierte Persönlichkeit oder Angststörungen erhöhen jedoch die Wahrscheinlichkeit einer Chronifizierung der Adaptationsmechanismen. Hier bildet sich ein Kreislauf aus einer fehlerhaften oder fehlenden Readaptation und einer erhöhten Sensibilität gegenüber auslösenden Reizen. Gleichzeitig erhöhen die prädisponierenden Faktoren das Risiko psychische Komorbiditäten, wie z.B. Angststörungen, Phobien und Depression, zu entwickeln. Staab et al. nehmen an, dass die otogene und die interaktive Form durch eine fehlerhafte Adaptation im Anfangsstadium der zugrundeliegenden Erkrankung entstehen, gefolgt von einer fehlerhaften Readaptation nach Abklingen der akuten Erkrankung. Die psychogene Form werten sie als Fehlanpassung an eine akute Beeinträchtigung der Mobilität, die durch Panikattacken oder andere intensive Stressreaktionen hervorgerufen wird, gefolgt von einer fehlerhaften Readaptation (Staab, 2012). Dieser Pathomechanismus ist in Abbildung 2-1, Seite 10 schematisch dargestellt.

Studien bestärken diese Hypothese. Im Vergleich zu Gesunden zeigen PPV-Patienten eine inadäquat ängstliche Stand- und Gangkontrolle (Querner et al., 2000, Querner et al., 2002, Schniepp et al., 2014). Die Gleichgewichtskontrolle ist dabei der von ängstlichen Personen ähnlich, beide reagieren auf äußere Gleichgewichtsstörungen mit verstärkten Kontrollmechanismen (Carpenter et al., 2004, Querner et al., 2002). Auch antizipatorische Angst verändert die posturale Kontrolle: Wird Gesunden eine von extern verursachte Gleichgewichtsstörung angekündigt, nehmen diese eine Risikoposition ein, die der

Position von PPV-Patienten ähnelt (Ishida et al., 2010). Ein hohes Angstniveau während einer akuten vestibulären Erkrankung in Form von Hypervigilanz gegenüber körperlichen Beschwerden, Fokussierung auf die Symptome, Angstvorstellungen über mögliche Krankheitsfolgen bzw. die Erwartung eines negativen Ausgangs scheint ein primärer Prädiktor der Schwindelchronifizierung zu sein (Godemann et al., 2005). Auch Heinrichs et al. konnten einen direkten Zusammenhang zwischen der sekundären Chronifizierung von Schwindel und der Angst, die durch den Schwindel erzeugt wurde, sowie der Schwere des Schwindelgefühls zu Beginn der Erkrankung nachweisen (Heinrichs et al., 2007).

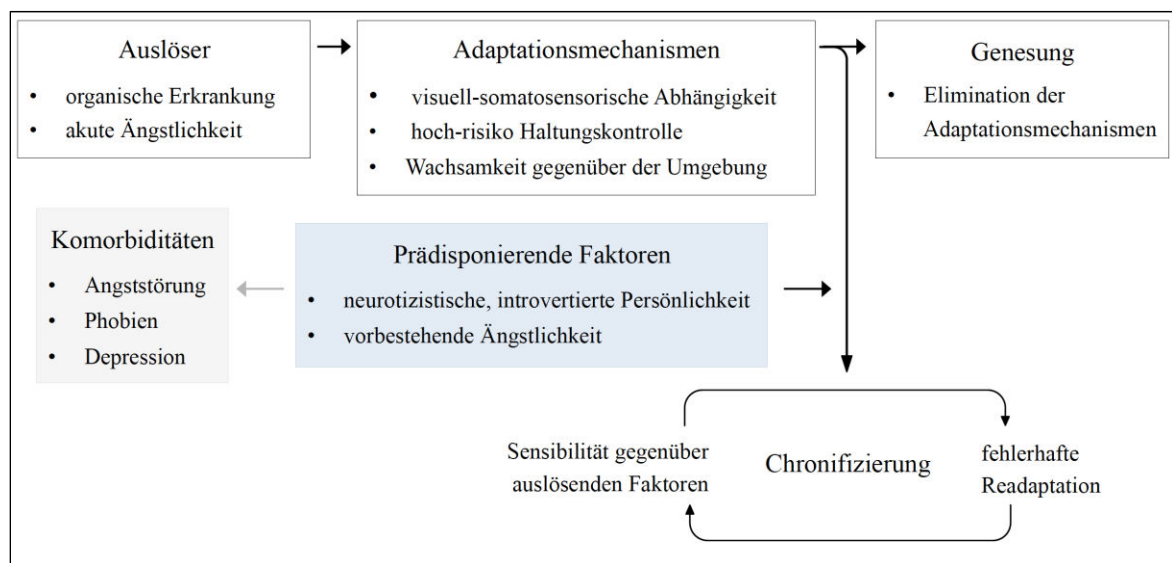


Abbildung 2-1 Pathomechanismus des PPV, modifiziert nach Staab et al. (Staab, 2012) mit Genehmigung der Oxford University Press: Ein akuter, gleichgewichtsbeeinträchtigender Auslöser führt zur Gleichgewichtsstörung. Durch akute Adaptationsmechanismen wird die Gleichgewichtsfunktion aufrechterhalten. Unter normalen Umständen kommt es im Verlauf zur Genesung unter Elimination dieser Adaptationsmechanismen. Prädisponierende Faktoren können jedoch zur Chronifizierung mit einer Hypersensitivität gegenüber auslösenden Faktoren und einer anhaltenden fehlerhaften Readaptation führen. Die prädisponierenden Faktoren erhöhen außerdem das Risiko psychische Komorbiditäten zu entwickeln.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Ängstlichkeit die posturale Instabilität und Reaktivität auf Bewegungsreize in akuten vestibulären Krisen verstärkt und die Entstehung von flexibleren Haltekontrollstrategien, die mit einer Heilung assoziiert sind, verhindert. Akute Angstzustände bei Beginn einer Gleichgewichtsstörung scheinen die Readaptation zu beeinflussen. Insgesamt scheint phobischer Schwankschwindel im Zusammenspiel von Angstmechanismen und Gleichgewichtskontrolle zu entstehen und stellt somit eine interdisziplinäre Diagnose dar, die sowohl eine neurootologische als auch eine psychiatrische Komponente besitzt (Staab, 2012).

2.2 Neurotizismus

Neurotizismus (N) ist einer der fünf Persönlichkeitsfaktoren des Fünf-Faktoren-Modells (FFM) und beschreibt die individuelle emotionale Stabilität. Wie in Kapitel 2.1.8, S. 8 aufgezeigt, hat eine neurotizistische Persönlichkeit als prädisponierender Faktor einen Einfluss auf die Entstehung des phobischen Schwankschwindels (PPV). Im folgenden Kapitel werden das Fünf-Faktoren-Modell der Persönlichkeit, der Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus und der Zusammenhang zwischen Neurotizismus und phobischem Schwankschwindel erläutert.

2.2.1 Persönlichkeit

Die Persönlichkeitsforschung versucht, interindividuelle Unterschiede zu verstehen und zu erklären (Asendorpf & Neyer, 2012). Zum derzeitigen Stand der Forschung ist der Begriff Persönlichkeit nicht einheitlich definiert. Die am häufigsten zitierte Definition stammt von Allport, der zunächst 49 Persönlichkeitsdefinitionen untersuchte und daraufhin selbst folgende Definition aufstellte: „*Persönlichkeit ist die dynamische Organisation derjenigen psychophysischen Systeme im Individuum, die dessen charakteristisches Verhaltensmuster, Denken und Fühlen determinieren*“ (Allport, 1961). Das Fünf-Faktoren-Modell ist in Forschung und Praxis bewährt (John et al., 2008) und wird im Folgenden näher erläutert.

2.2.2 Das Fünf-Faktoren-Modell

Das Fünf-Faktoren-Modell (FFM) beschreibt die interindividuellen Persönlichkeitsunterschiede anhand von fünf Persönlichkeitsfaktoren: Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit.

Das FFM basiert auf dem lexikarischen Ansatz, ausgehend vom eigenschaftstheoretischen Ansatz der Persönlichkeitsforschung. Der lexikarische Ansatz beruht auf der Sedimentationshypothese, nach der sich alle wichtigen Persönlichkeitseigenschaften in der menschlichen Sprache durch Eigenschaftsworte niedergeschlagen bzw. sedimentiert haben (Asendorpf & Neyer, 2012). Auf diesem Ansatz beruhend analysierten Allport und Odbert 1936 *Webster's New international Dictionary, 1925* und erstellten daraus eine Liste mit fast 18.000 Begriffen, die eine interindividuelle Unterscheidung des Verhaltens ermöglichen. Sie identifizierten vier Hauptkategorien, u.a. die Gruppe der Persönlichkeitsmerkmale, die eine generalisierte und individuell konsistente Anpassung an die Umwelt darstellen (z.B. gesellig, aggressiv) (Allport & Odbert, 1936). Diese Gruppe reduzierte

Cattell zu Clustern und entwickelte daraus 12 Faktoren (Cattell, 1946), die Teil seines 16-Persönlichkeitsfaktoren-Tests wurden (Cattell et al., 1970). Tupes und Christal führten Reanalysen zu Cattells Korrelationsmatrix durch und konnten Anzahl und Eigenschaften der Faktoren nicht bestätigen, durch diese Reanalysen sowie durch Analysen eigener Stichproben erstellten sie jedoch das erste Fünf-Faktoren-Modell (Tupes & Christal, 1961). In weiteren Reanalysen konnte die fünf Faktoren reproduziert werden (Digman & Takemoto-Chock, 1981, Norman, 1963). Durch Faktoranalysen bestätigte Goldberg die allgemeingültige Eignung der fünf Faktoren als Persönlichkeitsmodell (Goldberg, 1990). Weitere reproduzierbare Faktoren konnten nicht ermittelt werden (Ostendorf & Angleitner, 2004, Saucier, 1997). Das FFM wurde für viele Sprachen wie z.B. die amerikanisch-englische (Goldberg, 1990), deutsche (Ostendorf, 1989), niederländische (De Raad et al., 1992), tschechische (Hrebickova et al., 1995), polnische (Szarota, 1996) und russische Sprache (Shmelyov & Pokhil'ko, 1993) bestätigt.

Goldberg gab den fünf Faktoren den Namen *Big Five* (deutsch: die großen Fünf). Den Namen wählte er um auszudrücken, dass diese fünf Faktoren die Persönlichkeit auf einem sehr weitläufigen, abstrahierten Niveau abbilden, wobei jeder Faktor unterschiedliche spezifischere Charakteristiken zusammenfasst (Goldberg, 1981).

2.2.3 Die Fünf Faktoren des NEO-PI-R

Das anerkannteste Persönlichkeitsinventar zur Abbildung der *Big Five* ist das revidierte NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R) nach Costa und McCrae (John et al., 2008), das der Erfassung der fünf Faktoren sowie je sechs spezifischeren Facetten dient. Die individuelle Ausprägung eines Faktors bzw. einer Facette wird anhand von Punktwerten (*Score*) gemessen (Ostendorf & Angleitner, 2004).

Neurotizismus (N): Der Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus beschreibt die individuelle emotionale Stabilität (Ostendorf & Angleitner, 2004). Für eine detailliertere Beschreibung siehe Kapitel 2.2.4, S. 13.

Extraversion (E): Extrovertierte Individuen sind gesellig, mögen die Gesellschaft anderer, sind durchsetzungsfähig, dominant, aktiv und abenteuerlustig. Introvertierte Individuen hingegen bevorzugen es alleine zu sein, sind eher zurückhaltend, unabhängig und ausgeglichen (Ostendorf & Angleitner, 2004).

Offenheit für Erfahrungen (O): Dieser Persönlichkeitsfaktor erfasst das Interesse an neuen Erfahrungen und Eindrücken. Eine starke Ausprägung steht für Wissbegierde, Experimentierfreude und Kreativität. Offene Individuen empfinden Emotionen stärker, haben vielfältige Interessen und sind anderen Wertvorstellungen gegenüber offen. Individuen mit niedrigem Punktwert (*Score*) haben eine konservative Haltung, bevorzugen Vertrautes, stehen Neuerungen kritisch gegenüber und sind eingeschränkter in Interessenbereichen und -intensität. Der Faktor wird auch als Intellekt bezeichnet, darf jedoch nicht mit Intelligenz gleichgesetzt werden (Ostendorf & Angleitner, 2004).

Verträglichkeit (A): Der Faktor Verträglichkeit beschreibt zwischenmenschliches Verhalten. Individuen mit einem hohen *Score*, verträgliche Personen, sind altruistisch, einfühlsam, hilfsbereit, kooperativ und vertrauen in die Hilfsbereitschaft anderer. Individuen mit niedrigem *Score* sind egozentrisch, anderen gegenüber misstrauisch, kompetitiv und wollen ihre Interessen durchsetzen (Ostendorf & Angleitner, 2004).

Gewissenhaftigkeit (C): Gewissenhafte Personen sind zielstrebig, willensstark und ehrgeizig, zudem auch pünktlich und zuverlässig. Personen mit niedrigem *Score* hingegen lassen sich leicht von ihren Zielen abbringen, haben ein geringeres Bedürfnis nach Erfolg und sind unorganisiert und unzuverlässig (Ostendorf & Angleitner, 2004).

2.2.4 Neurotizismus

Nach Costa und McCrae erfasst der Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus interindividuelle Unterschiede in der emotionalen Stabilität und die generelle Tendenz zum Erleben negativer Emotionen. Individuen mit einer starken Ausprägung sind empfindlicher. Sie geraten in Stresssituationen leichter aus dem Gleichgewicht und tendieren dann dazu, negative Emotionen wie Ärger, Trauer, Verlegenheit, Ängstlichkeit, Scham oder Besorgtheit zu empfinden. Neurotizistische Individuen neigen auch zu unangepassten Formen der Problembewältigung und irrationalen Ideen und können Bedürfnisse schlechter kontrollieren. Eine starke Neurotizismusausprägung kann einen Risikofaktor für einige psychische Erkrankungen darstellen. Trotz dieses Zusammenhangs sollte die individuelle Neurotizismusausprägung nicht als Maß für Psychopathologien gesehen werden. Individuen mit einer geringen Ausprägung hingegen erleben Gefühlszustände weniger intensiv, sind belastbarer und ausgeglichener (Costa & McCrae, 1992, Ostendorf & Angleitner, 2004). Costa und McCrae unterteilen den Faktor in folgende sechs Facetten (N1 bis N6), die in Tabelle 2-1, S. 15 zusammengefasst dargestellt sind.

Ängstlichkeit (N1): Ängstliche Individuen sind besorgt, furchtsam, nervös, angespannt. Individuen mit einer schwachen Ausprägung dieser Facette hingegen sind gelassen, entspannt, unbeschwert und sorgen sich weniger über den möglichen negativen Ausgang einer Situation. Die Facette erfasst keine spezifischen Ängste oder Phobien, Individuen mit hohen Punktwerten haben jedoch eine höhere Wahrscheinlichkeit spezifische Ängste oder generalisierte Angststörungen zu entwickeln (Ostendorf & Angleitner, 2004).

Reizbarkeit (N2): Mit dieser Facette wird die individuelle Neigung Ärger, Frustration und Verbitterung zu erleben erfasst. Individuen mit einer schwachen Ausprägung sind eher duldsam und nachsichtig (Ostendorf & Angleitner, 2004).

Depression (N3): Diese Facette beschreibt die individuelle Neigung zu depressiven Verstimmungen. Individuen mit einer starken Ausprägung neigen dazu Schuld, Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit und Einsamkeit zu empfinden. Sie lassen sich schnell entmutigen und wirken oft niedergeschlagen. Individuen mit einer schwachen Ausprägung empfinden diese Emotionen hingegen selten, sind jedoch nicht zwingend fröhlich oder unbeschwert (Ostendorf & Angleitner, 2004).

Soziale Befangenheit (N4): Sozial befangene Individuen fühlen sich in Gegenwart anderer unwohl, neigen zu Minderwertigkeitsgefühlen, reagieren sensibel auf Spott und empfinden häufiger Emotionen wie Scham und Verlegenheit. Individuen mit einer schwachen Ausprägung dieser Facette sind hingegen in sozialen Situationen weniger verunsichert, haben jedoch nicht zwingend gute soziale Kompetenzen (Ostendorf & Angleitner, 2004).

Impulsivität (N5): Diese Facette beschreibt die Fähigkeit Begierden und Verlangen zu kontrollieren. Impulsive Personen nehmen Verlangen so stark wahr, dass sie diesen nicht widerstehen können, auch wenn das Verhalten im Nachhinein vermutlich bereut werden wird. Personen mit geringer Ausprägung der Facette sind hingegen selbstbeherrschter (Ostendorf & Angleitner, 2004).

Verletzlichkeit (N6): Diese Facette erfasst die individuelle Stressanfälligkeit. Verletzliche Individuen halten sich selbst für unfähig Stresssituationen zu bewältigen und geraten in diesen Situationen schnell in Verzweiflung oder Panik. Unverletzliche Individuen trauen sich hingegen den Umgang mit schwierigen Situationen zu und können diese dementsprechend besser bewältigen (Ostendorf & Angleitner, 2004).

Tabelle 2-1: Bedeutung der Neurotizismusfacetten-Scores, modifiziert nach (Ostendorf & Angleitner, 2004), mit Genehmigung vom Hogrefe Verlag.

		Hoher Score	Niedriger Score
Neurotizismus		emotional instabil	emotional stabil
N1	Ängstlichkeit	ängstlich, besorgt, beunruhigt	angstfrei, gelassen, unerschütterlich
N2	Reizbarkeit	reizbar, ungehalten, verbittert	ausgeglichen, nachsichtig
N3	Depression	entmutigt, schwermütig	hoffnungsvoll, unbekümmert
N4	Soziale Befangenheit	befangen, gehemmt, verlegen	selbstsicher, ungezwungen, unbefangen
N5	Impulsivität	triebhaft, unkontrolliert	selbstbeherrscht, hohe Frustrationstoleranz
N6	Verletzlichkeit	vulnerabel, hilflos, sensibel	robust, stressresistent

2.2.5 Assoziation von Neurotizismus mit Angststörung und Depression

Ein Zusammenhang zwischen der individuellen Neurotizismusaussprägung und verschiedenen psychischen Erkrankungen wurde lange vermutet. Verschiedene Studien fanden eine Assoziation von Neurotizismus und einzelnen psychischen Erkrankungen, wie Angststörung und depressiver Erkrankung (Bienvenu et al., 2004, Hettema et al., 2006, Samuel & Widiger, 2008), bipolar affektiver Störung (Barnett et al., 2011), Borderline-Persönlichkeit (Distel et al., 2009), Substanzabhängigkeit und Phobien (Kotov et al., 2010). Kotov et al. bestätigten mit einer Metaanalyse von 175 Studien die hohe Korrelation zwischen hohen Neurotizismus-Scores im NEO-PI-R mit Depression und/oder Angststörung (Kotov et al., 2010).

Auch aktuelle Metaanalysen konnten eine starke Korrelation zwischen Neurotizismus und Depression bestätigen (Lo et al., 2017, Smith et al., 2016). Auch konnte nachgewiesen werden, dass hohe Neurotizismus-Scores die Wahrscheinlichkeit erhöhen, an einer Depression, einer Angststörung oder beidem zu erkranken (Xia et al., 2011). Diese Korrelation ließ die Hypothese entstehen, dass die hohe Komorbidität der beiden Erkrankungen auf einer gemeinsamen Assoziation mit einer neurotizistischen Persönlichkeit beruht (Bienvenu et al., 2001, Khan et al., 2005). Daher wurde untersucht, ob genetische Faktoren, die der individuellen Neurotizismusaussprägung zugrunde liegen auch die Vulnerabilität für Depression und Angststörungen erhöhen. Es zeigte sich jedoch, dass genetische Faktoren zwar wesentlich zum Risiko beider Erkrankungen beitragen, der

Großteil der genetischen Kovarianzen zwischen den Erkrankungen jedoch durch von Neurotizismus unabhängige genetische Faktoren gebildet wird (Hettema et al., 2006, Kendler et al., 2007).

Insgesamt hat der Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus eine signifikante Bedeutung für das Gesundheitswesen, denn durch dessen Assoziation zu unterschiedlichen Erkrankungen steht er direkt mit der Häufigkeit der Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitswesens in Zusammenhang (Lahey, 2009).

2.2.6 Neurotizismus und phobischer Schwankschwindel

Entsprechend der beiden pathophysiologischen Modelle nach Staab und Brandt, Kapitel 2.1.8, S. 8, sind eine neurotizistische, introvertierte Persönlichkeit und Angstmechanismen prädisponierend für die Entwicklung eines phobischen Schwankschwindels (PPV).

2.2.6.1 Persönlichkeitsmerkmale als Prädisposition des PPV

Die ursprüngliche Definition des PPV nach Brandt et al. schloss die Persönlichkeitsmerkmale Zwangsstörung, Labilität, Angststörung und Vermeidungsverhalten oder leichte Depression ein, beruhend auf der klinischen Beobachtung, dass Patienten mit PPV diese häufig zeigten (Brandt & Dieterich, 1986). Staab und Ruckenstein schlossen diese zwar aus der Definition aus (Ruckenstein & Staab, 2009, Staab & Ruckenstein, 2007), der Einfluss von Persönlichkeitsfaktoren auf die Krankheitsentwicklung und den klinischen Verlauf wurde jedoch weiterhin untersucht. Auf den Ergebnissen verschiedener Studien beruhend, führen Staab et al. eine neurotizistische, introvertierte Persönlichkeit als Prädisposition in der Pathogenese des PPV auf (Staab, 2012).

Staab et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie den Zusammenhang von PPV und Persönlichkeitsmerkmalen, die mit Hilfe des NEO-PI-R ermittelt wurden. PPV-Patienten hatten im Vergleich zu Schwindelpatienten der Vergleichsgruppe in der Facette Ängstlichkeit (N1, Hauptfaktor Neurotizismus) höhere Werte, im Hauptfaktor Extraversion sowie dessen Facetten Herzlichkeit und Frohsinn (E5, E6) niedrigere Werte. Sie zeigten außerdem niedrigere Werte in den Facetten Offenheit für Gefühle (O3, Hauptfaktor Offenheit für Erfahrungen) und Vertrauen (A1, Hauptfaktor Verträglichkeit). Insgesamt präsentierten PPV-Patienten häufiger eine Kombination aus hoher Ängstlichkeit (N1) und niedrigem Erlebnishunger und Frohsinn (E5, E6), also eine neurotizistische, introvertierte Persönlichkeit. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine neurotizistische, introvertierte

Persönlichkeit einen Risikofaktor für das Entstehen von phobischem Schwankschwindel darstellen könnte (Staab et al., 2014). Auch haben Individuen mit hoher Strapazierfähigkeit, Lebenszufriedenheit und Kohärenzgefühl ein Jahr nach einer akuten vestibulären Erkrankung ein geringeres Risiko sekundär einen PPV zu entwickeln als Individuen mit niedrigen Werten (Tschan et al., 2011). Dabei sind alle sechs Neurotizismus-Facetten signifikant mit einer geringen Lebenszufriedenheit und negativen Emotionen assoziiert (Costa et al., 1984).

2.2.6.2 Angststörung und Depression als Komorbiditäten des PPV

Wie in Kapitel 2.2.5, S. 15 erörtert, besteht eine hohe Korrelation zwischen einer neurotizistischen Persönlichkeit, Angststörung und Depression. Auch der PPV ist mit Angststörung und Depression assoziiert (Staab, 2012).

Eine einjährige prospektive Längsschnittstudie mit 59 Individuen mit akutem vestibulären Schwindel zeigte, dass eine vorbestehende psychische Erkrankung, wie eine Angststörung oder Depression, zur Chronifizierung des Schwindels prädisponiert (Best et al., 2009). Insgesamt haben PPV-Patienten im Vergleich zu Gesunden sowie zu anderen Schwindelpatienten eine höhere Prävalenz für psychiatrische Komorbiditäten (Warninghoff et al., 2009). Ungefähr 60% der PPV-Patienten haben eine klinisch signifikante Angststörung, 45% eine klinisch signifikante Depression, 25% jedoch weder das eine noch das andere (Brandt, 1996, Holmberg et al., 2005, Staab et al., 2010). Der Unterschied in der Prävalenz von Angststörung und Depression ist daher nicht spezifisch genug, um den PPV damit von anderen vestibulären Erkrankungen zu unterscheiden (Krafczyk et al., 2006), weshalb diese keine Bestandteile, aber wesentliche Komorbiditäten des PPV darstellen (Staab, 2012).

Zusammenfassend zeigte sich eine neurotizistische Persönlichkeit, insbesondere eine starke Ausprägung der Neurotizismus-Facetten Ängstlichkeit (N1) im NEO-PI-R, mit PPV assoziiert. Zusätzlich sind die Komorbiditäten des PPV Angststörungen und Depressionen auch mit einer neurotizistischen Persönlichkeit assoziiert. Neurotizismus scheint daher ein interessanter Phänotyp zur Untersuchung von genetischen Grundlagen des PPV.

2.3 Heritabilität des Persönlichkeitsfaktors Neurotizismus

Die Persönlichkeit ist ein komplexes Merkmal, das durch verschiedene Variablen beeinflusst wird: Gene, die Interaktion der Gene, Umweltfaktoren und die Interaktion zwischen Genen und Umwelt (Johnson et al., 2008). Die Verhaltensgenetik versucht zwischen genetischen und umweltbezogenen Einflüssen zu differenzieren und den jeweiligen Einfluss zu quantifizieren. Als Heritabilität wird der relative Anteil an der Gesamtvarianz eines Phänotyps bezeichnet, der auf genetische Einflüsse zurückzuführen ist. Die Heritabilität kann mittels Zwillings- und Adoptionsstudien ermittelt werden (Plomin, 2004), auch ohne einzelne Gene zu identifizieren (Johnson et al., 2008).

In Zwillingsstudien lag die Heritabilität der Fünf Faktoren bei 40 bis 60 % (Bouchard & McGue, 2003, Jang et al., 1996, Loehlin, 1992, Riemann et al., 1997, Vernon et al., 2008, Vukasovic & Bratko, 2015). Auch Heritabilitätsschätzungen zum Faktor Neurotizismus ergaben 40 bis 60 % (Distel et al., 2009, Johnson et al., 2008, Lake et al., 2000, Loehlin et al., 1998, van den Berg et al., 2014, Yamagata et al., 2006). Hierbei wurde größtenteils die Selbstberichtform des NEO-Inventars untersucht. Die Heritabilität kann teils auch durch nicht-additive Effekte, also Wechselwirkungen der Gene, bedingt sein (van den Berg et al., 2014). Für den nicht-genetischen Anteil der Varianz scheinen ungleiche Umweltfaktoren wie Freizeitaktivitäten oder Lebensereignisse verantwortlich (Turkheimer, 2000).

Mit Kopplungs- und Assoziationsstudien wird untersucht, welche Gene die Vererbung von Merkmalen beeinflussen. Beide Ansätze messen eine Abweichung von der unabhängigen Vererbung nach dem Mendelschen Gesetz. Kopplung beschreibt, dass nahe beieinanderliegende DNA-Sequenzen seltener durch Rekombination getrennt und somit häufiger gemeinsam vererbt werden. Kopplungsstudien prüfen, ob eine DNA-Region und ein Merkmal häufiger als durch Zufall erwartet zusammen vererbt werden. Assoziationsstudien untersuchen, ob ein Allel häufiger als zufällig erwartet in einer Gruppe mit bestimmtem Phänotyp als in einer Gruppe ohne diesen Phänotyp vorkommt (Böddker & Ziegler, 2000). Hierbei werden Einzelnukleotidpolymorphismen (engl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) auf eine Assoziation mit dem Phänotyp untersucht. SNPs stellen ca. 90% aller genetischen Varianten und damit die größte Form von Sequenzvariation im Genom dar (Varela & Amos, 2010). Die SNP-basierte Heritabilität des Faktors Neurotizismus wurde auf 11,9% (Lo et al., 2017) und 15% (Smith et al., 2016) berechnet.

Im Folgenden werden Kopplungs- und Assoziationsstudien zum Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus vorgestellt. Beim Vergleich von Cloningers Skalen des Temperament und Charakter Inventars (TCI) und den fünf Faktoren des NEO-Inventars nach Costa und McCrae's zeigte sich eine starke, positive Korrelation der Faktoren *Harm Avoidance* (HA) des TCI (deutsch: Schadensvermeidung) und Neurotizismus des NEO-Inventars (De Fruyt et al., 2000), daher werden im Folgenden auch Studien zur Cloningers TCI-Skalen mit Ergebnissen zum Faktor *Harm Avoidance* vorgestellt.

2.3.1 Genomweite Assoziationsstudien

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) untersuchen das Genom auf zahlreiche SNPs und deren Assoziation mit einem Phänotyp. In einer GWAS mit 1.227 US-amerikanischen Probanden zeigten vier SNPs des MAMDC1 Gens, die alle die gleichen zwei Haplotypen betreffen, eine Assoziation zum N-Score. Dies konnte in der Replikation mit 1.880 deutschen Probanden bestätigt werden (van den Oord et al., 2008). MAMDC1 ist an der Regulation der neuronalen Migration und axonalen Führung beteiligt (Litwack et al., 2004). Weitere Replikationsstudien lieferten uneinheitliche Ergebnisse: Während es in einer Studie mit 2.722 US-amerikanischen Probanden nicht repliziert werden konnte (Hettema et al., 2009), bestätigte eine weitere GWAS das Ergebnis (Heck et al., 2011).

Eine GWAS mit 1.089 koreanischen Frauen zur Analyse biologischer Signalkaskaden zeigte die stärkste Assoziation des N-Scores (NEO-PI-R) mit Gensets der axonalen Wegfindung, dies konnte in einer zweiten Kohorte reproduziert werden (Kim et al., 2015).

Terraccino et al. identifizierten in einer GWAS mit 3.972 Probanden eine Assoziation des SNPs rs362584 im Gen SNAP-25 des *Synaptosomal-associated Protein 25* (SNAP25) zum Neurotizismus-Score (N-Score). In der Replikation konnte nur ein Trend nachgewiesen werden (Terracciano et al., 2010a). SNAP25 ist ein Protein des trans-SNARE-Komplexes und hat eine zentrale Rolle an der synaptischen Neurotransmitterfreisetzung, axonalem Wachstum und synaptischer Plastizität (Osen-Sand et al., 1993).

Eine britische GWAS mit über 106.000 Probanden identifizierte neun mit der Neurotizismusaussprägung assoziierte, vom Kopplungsungleichgewicht (*linkage disequilibrium*, LD) unabhängige Regionen. Die stärkste Assoziation zeigte hierbei eine Region auf Chromosom 8, die mindestens 36 Gene umfasst. Die anderen Regionen befinden sich auf Chromosom 1 (zwei Regionen), 3, 4, 9 (zwei Regionen), 17 und 18.

Diese enthalten die Kandidatengene: GRIK3 (Inotroper Glutamatrezeptor Kainat 3), KLHL2 (Kelch-like Protein 2), CRHR1 (Corticotropin-releasing hormone receptor 1), CELF4 (CUGBP elav-like family member 4) und MAPT (Mikrotubuli-assoziiertes Tau-Protein) (Smith et al., 2016).

In einer GWAS von Lo et al. zeigte die LD unabhängige Region der Lokalisation 8p23.1 die stärkste Assoziation zu Neurotizismus. Gene der Region 8p23.1 sind an angeborener Immunantwort und Nervensystem beteiligt und gelten als Kandidatengene für Krebserkrankungen und neuropsychiatrische Erkrankungen (Lo et al., 2017).

Eine Metaanalyse von GWAS (n=63.661) zu Neurotizismuswerten des NEO-PI-R identifizierte einen genomweit signifikanten SNP im MAGI1 Gen an der chromosomalen Lokalisation 3p11 (de Moor et al., 2015). Dieses Gen wird in neuronalem Gewebe exprimiert und wurde zuvor mit bipolarer Störung, Schizophrenie und episodischer Major-Depression in Verbindung gebracht (Ferentinos et al., 2014, Karlsson et al., 2012).

2.3.2 Kopplungsstudien

Kopplungsstudien können Regionen im Genom identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit Kandidatengene für einen Phänotyp enthalten. Für Neurotizismus konnte eine Kopplung mit den Regionen 1q, 8p, 11q, 12q und 18q repliziert werden (Fullerton et al., 2003, Kuo et al., 2007, Lo et al., 2017, Neale et al., 2005), Kopplungen mit anderen Regionen waren nicht replizierbar (Vinkhuyzen et al., 2012).

2.3.3 Assoziationsstudien zu Kandidatengenen

2.3.3.1 Gene des dopaminergen Systems

Das dopaminerge System hat zentrale Funktionen in der Bewegungssteuerung und im Belohnungssystem. Eine Beteiligung an der Persönlichkeit wird vermutet, ein Einfluss von Dopamin auf positive Emotionen konnte bereits belegt werden (Depue et al., 1994).

Zum Dopaminrezeptor 2 (DR₂) konnte eine Assoziation zwischen dem Taq1A-Polymorphismus und dem *N-Score* identifiziert werden, die bei Männern ausgeprägter ist als bei Frauen (Kazantseva et al., 2011, Wacker et al., 2005). Funktionell konnte eine Korrelation zwischen der striatalen DRD2-Dichte festgestellt werden (Lee et al., 2005).

Der *N-Score* zeigte sich mit einem häufigen funktionellen Polymorphismus im DRD4-Gen assoziiert, das für den Dopaminrezeptor 4 (DR₄) codiert (Tochigi et al., 2006).

2.3.3.2 Gene des Gamma-Aminobuttersäure Systems

Der Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im ZNS mit vielfältigen Aufgaben. Die inhibierenden Effekte werden durch GABA_A-Rezeptoren vermittelt. Untersuchungen des GABRA6-Gens, codierend für die GABA-Rezeptoruntereinheit alpha-6, konnten eine Assoziation des SNP T1512C mit *HA-Scores* (TCI) sowie *N-Scores* (NEO) nachweisen (Sen et al., 2004). In einer Studie mit Alkoholabhängigen fand sich außerdem eine Assoziation des Gens GABRA2, codierend für die Rezeptoruntereinheit alpha-2, mit *HA-* und *N-Scores* (Enoch et al., 2006).

2.3.3.3 Weitere Gene

Catechol-O-methyltransferase (COMT): Das Enzym COMT ist am Abbau verschiedener Catecholamine wie Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin beteiligt, die es durch Methylierung inaktiviert. Es zeigte sich eine Assoziation des SNP Val158Met sowohl mit höheren (Stein et al., 2005) als auch mit niedrigeren *N-Scores* (Eley et al., 2003). In weiteren Studien zeigten mehrere Haplotypen des COMT-Gens einen Einfluss auf die individuellen Differenzen der *N-Scores* (Hettema et al., 2008, Stein et al., 2005).

Cytochrom P450: Enzymatische Proteine der Cytochrom P450 (CYP) Superfamilie sind am Metabolismus vieler endo- und exogener Stoffe, einschließlich der Neurotransmitter, beteiligt (Balestri et al., 2014). Ein Polymorphismus im CYP2C19-Gen führt zu unterschiedlicher Enzymaktivität. Für schnelle Metabolisierungstypen mit erhöhter Enzymaktivität zeigte sich eine Assoziation zu niedrigeren *HA-Scores* im TCI (Yasui-Furukori et al., 2007). Außerdem wiesen männliche T-Allelträger des SNP rs10046 im Cytochrom P450-Gen, der prädiktiv für einen erhöhten Östrogen- und erniedrigten Testosteronspiegel ist, niedrigere *HA-Scores* auf (Matsumoto et al., 2009). Diese Geschlechtsspezifität wurde auch für andere CYP-Gene gefunden, die durch eine regulierende Wirkung auf Sexualhormone begründet sein könnte (Ishii et al., 2007, Matsumoto et al., 2008). Sexualhormone könnten Persönlichkeitsmerkmale direkt, durch Bindung an Hormonrezeptoren, oder indirekt, durch Modulierung verschiedener Neurotransmitter, beeinflussen (Stoffel-Wagner, 2001). Insbesondere scheint Östradiol die Expression des Serotonintransporters SERT, der Serotonin aus dem synaptischen Spalt

entfernt, zu regulieren (Fink et al., 1999). Diese Interaktion mit dem serotonergen System könnte den Einfluss auf die Persönlichkeit erklären (Balestri et al., 2014).

Brain-derived neurotropic factor (BDNF): BDNF ist ein Protein aus der Gruppe der Neurotrophine (Russo-Neustadt, 2003), das existierende Synapsen und Neurone schützt und neues Wachstum fördert (Huang & Reichardt, 2001), mit Haupteffekt auf das serotonerge System (Mössner et al., 2000). Es scheint auch die Regulierung des Angstverhaltens zu beeinflussen (Russo-Neustadt, 2003). Eine Metaanalyse konnte eine Assoziation des funktionellen SNP G196A/Val66Met mit niedrigen *N-Scores* identifizieren (Frustaci et al., 2008), eine weitere Metaanalyse konnte diesen Befund jedoch nicht bestätigen (Terracciano et al., 2010b). Einige Studien konnten eine Assoziation des SNP zum *N-Score* in der Interaktion mit zwei weiteren genetischen Varianten zeigen: dem 5-HTTLRP-Polymorphismus des Serotonintransporters (Terracciano et al., 2010b) und dem des DRD2 Gens (Montag et al., 2010).

2.3.3.4 Gene des serotonergen System

Eine Metaanalyse über genetische Assoziationsstudien zur Persönlichkeit zeigte, dass die am häufigsten analysierten SNPs entweder mit dem dopaminergen oder dem serotonergen System in Verbindung stehen (Ebstein, 2006). Lesch et al. konnten 1996 eine Assoziation zwischen einem SNP des Serotonintransportergens und neurotizistischer Persönlichkeit nachweisen, daraufhin wurde die Beziehung zwischen serotonerem System und Neurotizismus in zahlreichen Studien untersucht.

Serotonintransporter (SLC6A4): SLC6A4 codiert den Serotonintransporter 5-HTT und ist das meistuntersuchte Kandidatengen zu Neurotizismus, ängstlichen Persönlichkeitszügen und Angststörung (Alaerts et al., 2009, Lesch et al., 1996, Terracciano et al., 2009). 5-HTTLPR (für engl. *serotonin-transporter-linked polymorphic region*) ist ein funktioneller Polymorphismus in der Promotorregion mit kurzen (s für engl. *short*) oder langen (l für engl. *long*) Wiederholungen in einem Abschnitt. Die kurze Variante führt zu einer geringeren Gen-Transkription (Heils et al., 1996). S-Allelträger erreichten einen signifikant höheren Neurotizismus-Score im NEO-PI-R (Lesch et al., 1996). Dieses Ergebnis konnte mit neuen Daten repliziert werden (Greenberg et al., 2000).

Der Polymorphismus wurde in vielen weiteren Studien untersucht, eine Metaanalyse hierzu ergab einen starken Zusammenhang zwischen 5-HTTLPR und den Neurotizismus-Scores, eine Nichtreproduzierbarkeit in einigen Studien wurde auf zu kleine Stichproben oder die Verwendung unterschiedlicher Persönlichkeitsinventare zurückgeführt (Sen et al., 2004). Auch neuere Studien belegen, dass der Polymorphismus teilweise für mit Angst verbundene Persönlichkeitszüge wie Neurotizismus und Ängstlichkeit verantwortlich ist (Kruschwitz et al., 2015, Sen et al., 2004, Stein et al., 2009, Zhang et al., 2015).

Funktionelle Studien zeigten, dass die genetischen Komponenten des Neurotizismus mit einer neurobiologischen Tendenz zur erhöhten Aktivität in Emotionen erzeugenden Strukturen verbunden sind. Vor allem eine Übererregbarkeit der Amygdala sowie eine reduzierte oder ineffiziente inhibitorische Kontrolle dieser durch präfrontale Strukturen zeigte sich hierfür ursächlich (Keightley et al., 2003, Stein et al., 2007, Westlye et al., 2011). Die Übererregbarkeit der Amygdala wurde mit dem 5-HTTLPR-Polymorphismus in Verbindung gebracht: Homozygote Minor-Allelträger (s/s) zeigen eine stärkere Amygdala-Reaktionen auf emotionale Reize (Drabant et al., 2012, Lonsdorf et al., 2011, Munafò et al., 2008) sowie eine herabgesetzte funktionelle Konnektivität zwischen Emotionen erzeugenden Regionen (z.B. Amygdala) und deren übergeordneten, inhibitorischen Strukturen (z.B. ventro-medialer präfrontaler Cortex) (Pezawas et al., 2005). Zhang et al. konnten eine erste empirische Evidenz dafür liefern, dass die funktionelle Konnektivität zwischen Amygdala und Insula im Ruhezustand (engl. *resting-state functional connectivity*, RSFC) die neuronale Grundlage für die Assoziation zwischen dem 5-HTTLPR-Polymorphismus und Ängstlichkeit darstellt. Dies könnte auf einen neurogenetischen Anfälligkeitsmechanismus für Ängstlichkeit weisen (Zhang et al., 2015).

Kruschwitz et al. identifizierten einen Zusammenhang des 5-HTTLPR-Polymorphismus und Neurotizismus über die funktionelle Konnektivität zwischen Amygdala und Gyrus fusiformis im Ruhezustand. Weiterhin lassen ihre Daten darauf schließen, dass Varianten des 5-HTTLPR-Genotyps und verschiedene N-Scores teilweise zu eine veränderte Verarbeitung von negativen Gesichtsausdrücken führen (Kruschwitz et al., 2015).

Serotoninrezeptor HT-R₁: Für das HTR1A-Gen konnte eine Assoziation des häufig vorkommenden funktionellen SNP C1019G in der Promotorregion (Wu & Comings, 1999) mit Neurotizismus bei gesunden Probanden identifiziert werden. G-Allelträger hatten signifikant höhere *N-Scores*, wobei der Effekt vor allem auf eine Assoziation mit den Facetten Ängstlichkeit (N1) und Depression (N3) zurückzuführen ist (Strobel et al., 2003).

Serotoninrezeptor HT-R₃: SNPs des HTR3A-Gens zeigen eine Assoziation zu Neurotizismus, dem *HA-Score* und anderen mit Neurotizismus assoziierten Phänotypen. Diese Studien werden in Kapitel 2.4.9, S. 33 vorgestellt.

Monoaminoxidase A (MAO-A): Die MAO-A desaminiert biogene Amine, mit der höchsten Spezifität für Serotonin (5-HT) (Shih et al., 1999). Es zeigte sich eine Assoziation zwischen dem VNTR-Polymorphismus des MAO-A-Gens und Neurotizismus, die jedoch nicht repliziert werden konnte (Eley et al., 2003).

Tryptophanhydroxylase 2 (TPH2): TPH2 ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Serotonin-Biosynthese. SNP- und Haplotyp-Analyse des TPH2-Gens zeigten eine Assoziation zum *HA-Score* (TCI) und zu Persönlichkeitsstörungen der Cluster B (borderline, histrionisch, antisozial, narzistisch) und C (vermeidend, dependent, zwanghaft) (Gutknecht et al., 2007).

2.4 Das Serotonin-3A-Rezeptorgen HTR3A

Das serotonerge System hat einen großen Einfluss auf den Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus, der einen prädisponierenden Faktor bei der Entstehung eines PPV darstellt. Gene des serotonergen Systems, insbesondere der Serotoninrezeptoren, bieten sich daher als Kandidatengene in der Erforschung des PPV an. Das Serotonin-3A-Rezeptorgen HTR3A codiert für die 5-HT_{3A}-Rezeptoruntereinheit des 5-HT₃-Rezeptors (5-HTR₃). Im Folgenden soll das serotonerge System, der 5HT_{3A}-Rezeptor und dessen Assoziation zu Neurotizismus dargestellt werden. Aufgrund der Vielzahl an Studien kann im Folgenden nur ein Überblick zur aktuellen Forschungslage gegeben werden.

2.4.1 Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT), ein Gewebshormon und Neurotransmitter, gehört zur Gruppe der Monoamine (Erspamer & Asero, 1952, Rapport, 1949). Der Name leitet sich von der blutdruckregulierenden Funktion ab, da es als Komponente des Serums („Sero“) den Gefäßtonus reguliert („-tonin“) (Rapport et al., 1948). Der Transmitter hat in nahezu allen Organsystemen unterschiedliche Aufgaben (Berger et al., 2009, Roth, 2008).

2.4.2 Serotoninmetabolismus

Serotonin wird in zwei enzymatischen Schritten aus der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan gebildet. Das Enzym Tryptophanhydroxylase (TPH) hydroxyliert L-Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) (Udenfriend et al., 1953), das durch die aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) zum Endprodukt Serotonin decarboxyliert wird (Clark et al., 1954). Der geschwindigkeitslimitierende Schritt ist dabei die TPH-vermittelte Reaktion. Zwei TPH-Isoformen sind bekannt: TPH1 wird vor allem im peripheren Gewebe exprimiert, TPH2 ist neuronenspezifisch und reguliert die zentrale Serotoninsynthese (Walther et al., 2003, Zhang et al., 2004).

Peripher wird Serotonin in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut produziert (Erspamer & Asero, 1952). Durch die hydrophile Eigenschaft kann es die Blut-Hirn-Schranke jedoch nicht überwinden und wird zentral von serotonergen Neuronen aus lipophilem L-Tryptophan synthetisiert. L-Tryptophan ist im Plasma größtenteils an Albumin gebunden und wird über einen Aminosäuretaucher durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert (Oldendorf, 1971). Das in den Neuronen synthetisierte Serotonin wird in den Axonterminalen über vesikuläre Serotonintransporter in Speichervesikel

aufgenommen (Peter et al., 1995, Weihe et al., 1994). Eintreffende Aktionspotentiale lösen über einen Calcium-Einstrom die Exozytose der Speichervesikel mit Entleerung des Serotonins in den synaptischen Spalt aus, das dort an prä- und postsynaptische Rezeptoren bindet (Hoffman et al., 1998). Die präsynaptischen Serotoninrezeptoren SERT und 5-HTT transportieren das Serotonin in das Neuron zurück (Murphy et al., 2004). Einige Antidepressiva setzen an diesem Wiederaufnahmemechanismus an: Durch Inhibition des SERT-Serotonintransporters erhöht sich die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt und die Serotoninwirkung wird verstärkt (Apparsundaram et al., 2008).

Das aufgenommene, zytoplasmatisch vorliegende Serotonin wird entweder erneut in Speichervesikel aufgenommen oder durch Monoaminoxidasen (MAO) enzymatisch abgebaut, die Serotonin zu 5-Hydroxy-Indolyl-Acetaldehyd deaktivieren. Dieses wird von der Aldehyd-Dehydrogenase weiter zur 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) abgebaut, die in erster Linie über den Urin ausgeschieden wird (McIsaac & Page, 1959).

2.4.3 Funktionen des serotonergen Systems

Ca. 95% des im menschlichen Körper vorkommenden Serotonins befindet sich im gastrointestinalen Trakt und beeinflusst die intestinale Motilität (Mawe & Hoffman, 2013). Die enterochromaffinen Zellen des Darms geben das gebildete Serotonin zum Teil an das Blut ab, das dann größtenteils von Thrombozyten aufgenommen und gespeichert wird. Im vaskulären System hat Serotonin verschiedene Aufgaben, indem es auf Gefäßtonus, Blutdruck, Steuerung der Hämostase und Plättchenfunktion wirkt (Berger et al., 2009).

Im ZNS gehört es zu den wichtigsten Neurotransmittern und ist an zahlreichen Funktionen beteiligt. Zu diesen gehören emotionale, kognitive und neuropsychologische Prozesse wie Stimmungslage, Wahrnehmung, Gedächtnis, Angst, Stressreaktionen, Appetit, Sucht oder Sexualverhalten. Auch neuroendokrine Prozesse werden durch Serotonin beeinflusst, wie der zirkadianer Rhythmus, zentraler Gefäßtonus, Atemantrieb, motorische Kontrolle, Kleinhirn-Regulierung, Emesis, Körpertemperatur und die Regulation einiger Organsysteme (Berger et al., 2009, Hariri & Holmes, 2006, Jokisch et al., 2005). Das serotonerge System interagiert zudem mit anderen Neurotransmittersystemen und wirkt modulierend auf diese, z.B. auf das cholinerge (Jeltsch-David et al., 2008), dopaminerge (Alex & Pehek, 2007), glutamaterge und GABAerge System (Ciranna, 2006).

2.4.4 Serotonerge Bahnen und Serotonin-Rezeptoren im ZNS

Die wichtigste Quelle der Serotoninfreisetzung im ZNS sind die serotonergen Neuronen der Raphe-Kerne, in Zellverbänden (Clustern) zusammengelagerte Neuronen entlang der Mittellinie des Hirnstamms (Molliver, 1987). Die Raphe-Kerne beinhalten verschiedene Gruppen, unter denen serotonerge Neurone den Großteil ausmachen. Serotonerge Neurone befinden sich zudem in der Formatio reticularis, im Pons cerebri, dem Tegmentum und der Medulla oblongata (Törk, 1990). Die serotonergen Cluster der Raphe-Kerne können aufgrund ihrer Verteilung und Hauptprojektionen in zwei Gruppen unterteilt werden: Erstens in die rostrale Gruppe, die mesopontin gelegen ist und hauptsächlich in Strukturen des Vorderhirns projiziert (in den Frontalcortex, das Striatum, die Amygdala, den Thalamus und Hypothalamus, den Hippocampus, den Nucleus suprachiasmaticus) sowie in die Substantia nigra, das Mittelhirn und Kleinhirn. Zweitens in die kaudale Gruppe, ponto-medullär gelegen mit Projektion in Strukturen des Hirnstamms und das Rückenmark. Beide Gruppen bestehen aus mehreren Kernen. Die Projektionen in nahezu alle Gehirnbereiche sind die anatomische Grundlage der vielfältigen Funktionen des serotonergen Systems, u.a. auch für dessen Einfluss auf viele psychiatrische Störungen (Hornung, 2003, Törk, 1990).

Auf molekularer Ebene übt Serotonin seine Wirkung über Serotonin-Rezeptoren (5-HTR) aus. Bisher wurden 14 Rezeptorsubtypen identifiziert, die nach ihren strukturellen und funktionellen Charakteristiken in sieben Familien, 5-HTR₁ bis 5-HTR₇, zusammengefasst werden (Roth, 1994). Alle 5-HT-Rezeptoren gehören, mit Ausnahme des 5-HT₃-Rezeptors, zu der Superfamilie der Sieben-Transmembran-Domänen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Die 5-HT₃-Rezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle (Kroeze et al., 2002). Die Rezeptoren liegen in der prä- oder postsynaptischen Membran und können abhängig vom gekoppelten Second-Messenger-System exzitatorisch oder inhibitorisch wirken. Die Vielzahl der Rezeptoren sowie unterschiedliche gekoppelte Second-Messenger-Systeme führen zum sehr breiten Wirkungsspektrum. In Tabelle 2-2, S. 28 sind Vorkommen, Funktionen und Assoziationen der Serotonin-Rezeptoren im menschlichen Gehirn zusammengefasst.

Einleitung

Tabelle 2-2: Vorkommen, Funktion und Assoziation der unterschiedlichen 5-HT-Rezeptoren im menschlichen Gehirn, moduliert nach (Charnay & Leger, 2010, Ciranna, 2006).

Rezeptor	Vorkommen	Funktionen	Assoziation	Referenz
5-HT _{1A}	RK, Hyp, Hip, Amy, NCaud, Cx, FCx	Autorezeptor, Modulation der Freisetzung anderer Neurotransmitter, Stimmung, Emotion, Lernen, Gedächtnis	Ängstlichkeit, Depression, neuro-degenerative Erkrankungen, Schizophrenie	(Akimova et al., 2009, Borg, 2008, King et al., 2008)
5-HT _{1B}	SN/VTA, NAcc, NCaud, VPall, Cx	Autorezeptor, Modulation der Freisetzung anderer Neurotransmitter, Stimmung	Ängstlichkeit, Depression, Migräne	(Gallezot et al., 2010, Mostany et al., 2005, O'Hearn et al., 1988)
5-HT _{1D}	DRK, VPall, FCX	Autorezeptor, Stimmung	Migräne	(Varnäs et al., 2001)
5-HT _{1F}	Ce, Hip, Cx	Autorezeptor, Stimmung, Emotion	Migräne	(Lucaites et al., 2005)
5-HT _{2A}	DVC, Ncl hypoglossus, Ncl. Olivaris inf., Thal, NCaud, Cx, FCx	Stimmung, Nozizeption	Psychiatrische Erkrankungen (z.B. Schizophrenie, Depression, Bulimie, Tourette-Syndrom, Anorexie), Ängstlichkeit, Aggression	(Erritzoe et al., 2010, Fisher et al., 2009, Giegling et al., 2006, Meyer et al., 2010, Rosell et al., 2010)
5-HT _{2B}	Ce, LS, Hyp, Cx	Gehirnentwicklung	Drogenabhängigkeit, Ängstlichkeit, Aggression	(Bonhaus et al., 1995)
5-HT _{2C}	PIChoro, Ce, DRK, SN, Hyp, Amy, Cx, Hip, NCaud, NAcc	Stimmung, Impulsivität, Essverhalten, Lokomotorik	Ängstlichkeit, Depression, Schizophrenie, Fettleibigkeit, Drogenabhängigkeit	(Giorgetti & Tecott, 2004)
5-HT _{3A-E}	DVC, Hip, Amy, NCaud, Cx, Tha, Hirnstamm, Striatum, Insula	Modulation der Freisetzung anderer Neurotransmitter, Brechreflex, Stimmung	Ängstlichkeit, Depression, Persönlichkeitsmerkmale, psychische Erkrankungen, Amygdala-Aktivität	(Belelli et al., 1995, Hammer et al., 2012, Miyake et al., 1995)
5-HT ₄	Hyp, Hip, NAcc, NCaud	Modulation der Freisetzung anderer Neurotransmitter, Belohnung, Kognition	Anorexie, Alzheimer Demenz, Affektive Störung, Drogenabhängigkeit, ADHS	(King et al., 2008, Lucas et al., 2007, Marner et al., 2010)
5-HT _{5A}	Ce, Hyp, Thal, Hip, Cx	Zirkadiane Rhythmik, Schlaf, Stimmung, Kognition	Schizophrenie, Ängstlichkeit, Depression	(Thomas, 2006)
5-HT ₆	Hip, NCaud, Cx, TOLfact	Kognition, Gedächtnis, Lernen	Demenz, Fettleibigkeit	(King et al., 2008, Upton et al., 2008)
5-HT ₇	RK, Hyp, Tha, Hip, Amy, Cx	Stimmung, Verhalten, Kontrolle des kirkadialen Rhythmus, Kognition	Ängstlichkeit, Depression, Schizophrenie	(Hedlund, 2009)

Amy: Amygdala, CC: Corpus callosum, Ce: Cerebellum, NCaud: Nucleus caudatus, Cx: Cortex, DRK: Dorsale Raphe-Kerne, DVC: Dorsaler Vagus-Komplex, FCx: Frontaler Cortex, Hip: Hippocampus, Hyp: Hypothalamus, LS: Laterales Septum, NAcc: Nucleus accumbens, Ncl: Nucleus, PIChoro: Plexus Choroideu, RK: Raphe-Kerne, SN: Substantia nigra, Tha: Thalamus TOLfact: Tuberculum olfactorium, VPall: Ventrales Pallidum, VTA: Ventrales Tegmentum

2.4.5 Die Struktur der 5-HT_{3A}-Rezeptoruntereinheit

Der Serotoninrezeptor 3 (5-HTR₃) ist ein kationenselektiver, ligandengesteuerter Ionenkanal (LGIC), der im ZNS und PNS vorkommt. Innerhalb der LGICs gehört er zur Superfamilie der Cys-Loop-Rezeptoren. Er ist aus fünf symmetrisch angeordneten Untereinheiten zusammengesetzt (Pentamer), die eine zentrale ionenleitende Pore umgeben (Boess et al., 1995). Die einzelnen Untereinheiten bestehen aus einer großen extrazellulären N-terminalen Domäne (Extrazelluläre Domäne, ECD), die die Ligandenbindungsstelle bildet, vier Transmembrandomänen (M1-M4), die durch intrazelluläre (zwischen M1-M2 und M3-M4) und extrazelluläre (zwischen M2-M3) Schleifen verbunden sind, sowie einem extrazellulären C-Terminus (Absalom et al., 2009, Peters et al., 2005, Sine & Engel, 2006). Der Rezeptor ist in Abbildung 2-2 schematisch dargestellt.

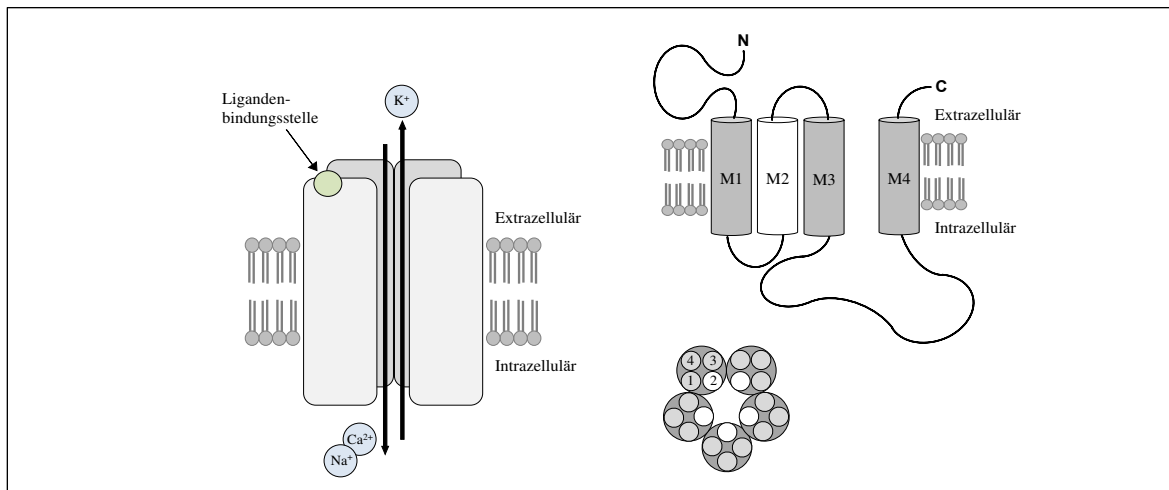


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung eines 5-HT₃-Rezeptors, modifiziert nach Walstab et al. (Walstab et al., 2010b) mit Genehmigung von Elsevier: Links: Der Rezeptor ist aus fünf symmetrisch angeordneten Untereinheiten zusammengesetzt, die eine zentrale ionenleitende Pore umgeben. Um die ionenleitende Pore sichtbar zu machen, wurde die fünfte Untereinheit nicht dargestellt. **Rechts oben:** Schematische Darstellung einer 5-HT_{3A}-Rezeptoruntereinheit mit vier Transmembrandomänen (M1-M4), die durch zwei intrazelluläre Schleifen zwischen M1-M2 und M3-M4 und einer extrazellulären Schleife zwischen M2-M3 verbunden sind, der extrazellulären N-terminalen Domäne (Extrazelluläre Domäne, ECD), die die Ligandenbindungsstelle bildet, und dem extrazellulären C-Terminus. **Rechts unten:** Rezeptor von oben dargestellt. Symmetrische Anordnung der fünf Untereinheiten (Pentamer) um die zentrale Pore. Die Untereinheiten sind jeweils aus vier Transmembrandomänen (M1-M4) zusammengesetzt.

Fünf 5-HT₃-Rezeptoruntereinheiten (5-HT₃-RU) sind bekannt: 5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{3C}, 5-HT_{3D} und 5-HT_{3E}. Nur die 5-HT_{3A}-Rezeptoruntereinheit ist in vitro in der Lage einen funktionellen homomeren 5-HT₃-Rezeptor zu bilden (Belelli et al., 1995, Miyake et al., 1995). 5-HT_{3B-E} können keine homomeren, funktionellen Rezeptoren formen. In Koexpression mit 5HT_{3A} können jedoch funktionelle heteromere Komplexe gebildet werden, deren elektrische und pharmakologische Eigenschaften sich von homomeren Rezeptoren unterscheiden (Dubin et al., 1999, Holbrook et al., 2009, Niesler et al., 2007).

2.4.6 Lokalisation des HTR3A-Gens im Genom

HTR3A ist auf dem langen Arm (q) des Chromosoms 11 an der Stelle 11q23.1 - 23.2 lokalisiert. Es umfasst 15.239 Basenpaare und beinhaltet 8 Introns und 9 Exons (Weiss et al., 1995), siehe Kapitel 5.2, Seite 61. Chromosomale Aberrationen des distalen 11q waren in mehreren Studien mit psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie oder affektive Erkrankungen assoziiert (Baysal et al., 2002, Craddock et al., 1999, Maziade et al., 1995).

2.4.7 Expression und Funktion

Mechanismen wie Spleißvarianten und posttranslationale Modifikationen beeinflussen die Expression und Funktion des Rezeptors. Vier Spleißvarianten (Isoformen) der 5-HT_{3A}-RU sind bekannt. 5-HT_{3A} wurde zuerst beschrieben. Es besitzt neun Exons, das translatierte Protein besteht aus 478 Aminosäuren (AS) und beinhaltet vier Transmembrandomänen (M1-4) (Belelli et al., 1995, Miyake et al., 1995). Die längere Isoform 5-HT_{3AL} wird zu einem Protein mit 510 AS translatiert mit 32 zusätzlichen AS in der extrazellulären Schleife zwischen M2 und M3. Die verkürzte Isoform 5-HT_{3AT} wird zu einem Protein aus 238 AS translatiert, das nur eine Transmembranregion beinhaltet. Beide Spleißvarianten können keine homomeren Rezeptoren bilden. In Koexpression mit 5-HT_{3A} können sich jedoch heteromere Rezeptoren bilden, deren Eigenschaften sich von 5-HT_{3A}-homomeren Rezeptoren unterscheiden: Heteromere Rezeptoren aus 5-HT_{3A} und 5-HT_{3AT} weisen im Vergleich zu homomeren 5-HT_{3A}-Rezeptoren größere serotonininduzierte Kationenflüsse auf. Dagegen weisen heteromere Komplexe, die die 5-HT_{3AL}-Variante beinhalten, im Vergleich verringerte Kationenflüsse auf (Bruss et al., 2000).

Eine dritte, putative Spleißvariante, HTR_{3Aext} mit einer alternativen stromaufwärts gelegenen Translationsstartstelle, beschrieben. Diese erweitert den N-Terminus um 6 AS (Holbrook et al., 2009). Ob HTR_{3Aext} in der Lage ist funktionelle Rezeptoren zu bilden ist aktuell nicht bekannt. Die vier Isoformen sind in Abbildung 2-3 schematisch dargestellt.

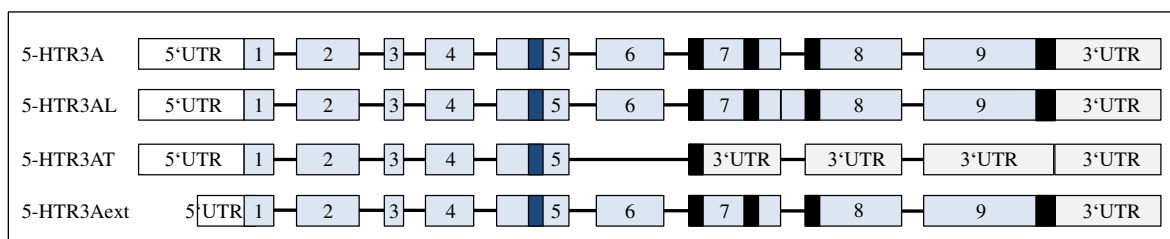


Abbildung 2-3: Schematische Darstellung der Spleißvarianten 5-HTR_{3A}, 5-HTR_{3AL}, 5-HTR_{3AT} und 5-HTR_{3Aext}. modifiziert nach (Niesler, 2011) mit Genehmigung von Elsevier. Exons in hellblau dargestellt, Introns als die Exons verbindende Linien, untranslatierende Regionen (UTR) in weiß; die Transmembrandomänen in schwarz und der Cys-Loop Bereich in dunkelblau.

Posttranslationale Modifikationen beeinflussen die Rezeptorzusammensetzung und -expression. So hat eine posttranslationale N-Glykosylierung direkten Einfluss auf die Exportmöglichkeit aus dem Endosomalen Reticulum (ER) und, daraus folgend, auf die Expression auf der Zelloberfläche (Monk et al., 2004, Quirk et al., 2004). Eine weitere posttranslationale Modifikation der 5-HT₃-RU stellt die Phosphorylierung der großen Intrazellulären Domäne zwischen M3 und M4 dar, deren funktioneller Einfluss jedoch noch nicht ermittelt wurde (Lankiewicz et al., 1999). Es wird außerdem eine Modifikation durch ER-Chaperonproteine vermutet. Einige ER-Chaperonproteine wie z.B. RIC-3, BiP und Calnexin sind mit dem 5-HTR₃ assoziiert und unterstützen die korrekte Faltung, Oligomerisierung, posttranslationale Modifizierung und den Export aus dem ER (Boyd et al., 2002). Das Chaperon RIC-3 scheint hierbei einen Einfluss auf die 5-HTR₃-Zusammensetzung und -Zelloberflächenexpression zu haben (Cheng et al., 2007, Walstab et al., 2010a). Weitere Modifikationen der 5-HT_{3A}-RU, u.a. durch das Mikrotubuli-assoziierte Protein 1B, sind Gegenstand aktueller Forschung (Sun et al., 2008).

2.4.7.1 Expression und Funktion im ZNS

Untersuchungen am Menschen mit selektiven 5-HTR₃-Liganden zeigten eine heterogene Verteilung des Rezeptors im ZNS. Der Rezeptor konnte im Hirnstamm (z.B. im Nucleus tractus solitarius, Area postrema und Nucleus spinalis nervi trigemini), den Zentren des Brechreizes, in der Amygdala sowie im Prosencephalon (Vorderhirn), Hippocampus, Nucleus accumbens, Putamen und Nucleus caudatus nachgewiesen werden (Abi-Dargham et al., 1993, Barnes et al., 1989, Bufton et al., 1993, Parker et al., 1996). Expressionsanalysen auf Transkriptionsebene mit humaner mRNA bestätigten diese Ergebnisse (Belelli et al., 1995, Miyake et al., 1995), wobei sich die stärkste Expression in den dorsalen Raphe-Kernen darstellte (Holbrook et al., 2009). Mit 5-HT_{3A}-spezifischen Antikörpern konnte die 5-HT_{3A}-RU im Hippocampus nachgewiesen werden (Brady et al., 2007). Zusammenfassend wurde der 5-HTR₃ in den Hirnregionen Hirnstamm, Amygdala, Hippocampus, Insula, Thalamus, Striatum und Frontalcortex nachgewiesen, die u.a. an den Funktionen Brechreiz, Schmerz-verarbeitung, Belohnungssystem, Kognition und Angst beteiligt sind (Hammer et al., 2012).

Im ZNS kommen 5-HT₃-Rezeptoren in prä- und postsynaptischen Membranen vor. Bei Mäusen sind 70-80% der 5-HTR₃ in der präsynaptischen Membran, im Hippocampus hauptsächlich an der postsynaptischen Membran und in somatodendritischen Regionen lokalisiert (Miquel et al., 2002). Präsynaptische Rezeptoren bewirken einen intrazellulären

Ca^{2+} -Anstieg, wodurch sie wahrscheinlich die Freisetzung verschiedener Neurotransmitter wie Dopamin (Bloom & Morales, 1998, Tricklebank, 1992), Acetylcholin (Giovannini et al., 1998), GABA (Dorostkar & Boehm, 2007, Huang et al., 2016, Koyama et al., 2000), Norepinephrin (Matsumoto et al., 1995) und Serotonin (van Hooft & Vijverberg, 2000) modulieren. 5-HTR₃ in der postsynaptischen Membran, die u.a. an GABAergen Interneuronen nachgewiesen wurden, bewirken nach Ligandenbindung ein schnelles exzitatorisches Potential durch Depolarisierung der postsynaptischen Zellmembran, vorwiegend über den Einstrom von Na^+ und Ca^{2+} -Ionen (Férezou et al., 2002, Roerig et al., 1997, Sugita et al., 1992).

Der sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Effekt der 5-HTR₃ wird auf eine Aktivierung von entweder exzitatorischen oder inhibitorischen Interneuronen zurückgeführt. Die 5-HTR₃-Aktivierung von GABAergen Interneuronen soll so einen inhibitorischen, die von glutamatergen Interneuronen einen exzitatorischen Effekt auf die Amygdalaaktivität ausüben (Barnes et al., 2009).

2.4.7.2 Expression und Funktion in der Peripherie

In Expressionsanalysen mit spezifischen Antikörpern sowie RT-PCR wurde die 5-HT_{3A}-RU in Mukosazellen der Darmschleimhaut sowie in neuronalen Zellkörpern des Plexus submucosus und myentericus nachgewiesen (Kapeller et al., 2011). Das Expressionsmuster ist konform mit der peripheren Funktion des 5-HTR₃ wie Darmmotilität, Sekretion und viszerale Perzeption (Gershon & Tack). Die Expression der 5-HT_{3A}-RU wurde außerdem in Immunzellen wie Monozyten, Chondrozyten, T-Zellen, Synovialgewebe und Blutplättchen nachgewiesen, weshalb auch ein Einfluss auf Immunsystem und Entzündungsprozesse vermutet wird (Fiebich et al., 2004, Stratz et al., 2008).

2.4.8 Therapeutisches Potential von 5-HT₃-Antagonisten

Kompetitive 5-HT₃-Antagonisten (Setrone) werden hauptsächlich zur antiemetischen Therapie eingesetzt und sind in der Behandlung von chemotherapieinduzierter und bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen Goldstandard. Ihre antiemetische Wirkung ist durch die hohe Dichte der 5-HTR₃ in der Chemorezeptor Trigger-Zone der Area postrema erklärbar (Carlisle & Stevenson, 2006).

Auch bei der Behandlung von Angststörungen und Depression zeigten 5-HT₃-Antagonisten ein therapeutisches Potential. Im menschlichen Gehirn werden 5-HTR₃ in

Hirnregionen exprimiert die an Angstentstehung und Stimmungslage beteiligt sind. Tierexperimentelle Studien zeigten einen anxiolytischen Effekt von 5-HT₃-Antagonisten, der durch eine Blockierung der limbischen Überreaktion entsteht (Rajkumar & Mahesh, 2010). Mit HTR3A *knock-out*-Mäusen ließ sich der Einfluss der 5-HT_{3A}-RU auf die Regulation von ängstlichen und depressiven Verhaltensweisen belegen: Gegenüber dem Wildtyp zeigten *knock-out*-Mäuse ein signifikant weniger ängstliches Verhalten, das dem Verhalten nach Antidepressiva-Gabe ähnelt (Kelley et al., 2003, Martin et al., 2017). Auch klinische Studien am Menschen konnten eine Wirkung von Setronen in der Behandlung von Angststörungen belegen: Eine 5-HT₃-Rezeptorblockade mit Topisetron erzielte anxiolytische Effekte (Lecrubier et al., 1993), Ondasetron hob die emotionsinduzierte Potenzierung der Schreckreaktion auf (Harmer et al., 2006). Bei Patienten mit Zwangsstörung verringerten sich nach Ondasetron-Therapie die Punktwerte in der Hamilton Angst und Depressions Skala (Hewlett et al., 2003). Zusammenfassend scheint der 5-HTR₃ ängstliche Verhaltensweisen zu modulieren, eine pharmakologische Beeinflussung dieser Rezeptoren bzw. der 5-HT_{3A}-RU könnte eine alternative Therapieoption bei Angststörungen und verwandten Erkrankungen darstellen. Bei diesen Studien handelt es sich um Pilotstudien mit kleinen Stichproben (Thompson & Lummis, 2007, Walstab et al., 2010b).

2.4.9 Assoziation von HTR3A und Neurotizismus

Im Folgenden werden Assoziationsstudien zu SNPs des HTR3A-Gens vorgestellt, die eine Assoziation zu Neurotizismus oder assoziierten Phänotypen untersuchten.

SNP rs1062613: Der SNP ist im uORF2 (stromaufwärts gelegener offener Leserahmen 2 für engl. *upstream open reading frame*) der 5'UTR (untranslatierter Bereich, engl. *untranslated region*) gelegen und führt zu einem putativen Aminosäuren-Austausch Pro16Ser. Es wird vermutet, dass von uORFs codierte Peptide die Genexpression beeinflussen, indem sie Ribosomen in der Elongationsphase blockieren und die Translation des nachgelagerten Gens vermindern (Morris & Geballe, 2000). Melke et al. konnten eine Assoziation zwischen dem SNP rs1062613 und dem Faktor Schadens-vermeidung (engl. *harm avoidance*, HA) des Temperament und Charakter Inventars (TCI) bei Frauen nachweisen ($p=0,04$) und diese in einer zweiten Stichprobe replizieren ($p=0,004$). Auch in der Gesamtstichprobe waren alle Subskalen des Faktors HA signifikant mit dem SNP assoziiert. Homogene Minor-T-Allelträgerinnen hatten niedrigere Werte als die übrigen

Frauen (Melke et al., 2003a). Der Faktoren *Harm Avoidance* (HA) des TCI korreliert positiv mit dem Faktor Neurotizismus des NEO-Inventars (De Fruyt et al., 2000)

Mizuta et al. untersuchten den SNP rs1062613 in einer japanischen Fall-Kontroll-Studie (122 Gesunde, 82 Individuen mit Panikstörung) auf eine Assoziation mit den Persönlichkeitsfaktoren des NEO-FFI, des TCI sowie mit Panikstörung. Bei den gesunden Individuen zeigte sich eine Assoziation bei homozygoten Minor-C-Allelträgern und höheren HA-Werten und einer stärkeren Neurotizismusausprägung als bei CT-Allelträgern. Zur Panikstörung bestand keine signifikante Assoziation (Mizuta et al., 2008).

Niesler et al. fanden eine Assoziation des SNP rs1062613 mit bipolar affektiver Störung, mit einem signifikanten Häufigkeitsunterschied des Vorkommens des Minor-T-Allels zwischen bipolar-affektiven Patienten (n=156) und der Kontrollgruppe (n=156) (p=0.00016). Im Luciferase-Assay zeigte sich im Vergleich zum Major-C-Allel eine 2.45-fach erhöhte Aktivität bei Vorhandensein des Minor-T-Allels entsprechend einer erhöhten Translation beim Vorhandensein des Minor-Allels. Die mRNA Quantifizierung zeigte keine signifikant erhöhte Expression des Gens. Dies ließ die Autoren eine reine Erhöhung auf translationaler Ebene vermuten (Niesler et al., 2001). Eine europäische multizentrische Replikationsstudie konnte diese Assoziation jedoch nur in einer einzelnen Subpopulation replizieren, in der Gesamtstichprobe zeigte sich hingegen keine signifikante Assoziation (Hammer et al., 2012).

Eine Assoziation des SNP rs1062613 zum Reizdarmsyndrom konnte in einer Stichprobe nachgewiesen, in der Replikation jedoch nicht bestätigt werden. Eine zusätzlich durchgeführte Radioliganden-Bindungsstudie an den Membranen von transfizierten HEK293-Zellen mit 5-HT₃-Antagonisten konnte auch eine erhöhte 5-HT_{3A}-Oberflächenexpression bei Vorhandensein des Minor-T-Allels nachweisen. Folglich scheint der SNP Auswirkungen auf die Oberflächenexpression zu haben (Kapeller et al., 2008).

Iidaka et al. untersuchten die Verbindung des serotonergen Systems und der limbischen sowie präfrontalen Aktivität. Dafür wurde bei 26 Gesunden eine funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) mit Gesichtserkennungsaufgaben durchgeführt, bei denen limbische und präfrontale Regionen aktiviert werden. Zudem wurde für den SNP rs1062613 genotypisiert und ein Persönlichkeitstest nach dem TCI durchgeführt. Im Ergebnis zeigte sich eine signifikante Genotyp-Gehirnaktivitätskorrelation für homozygote

Major-C-Allelträger: CC-Allelträger hatten eine höhere Aktivität in Amygdala, dorsal und medial präfrontalem Cortex sowie schnellere Reaktionszeiten während der Aufgaben als heterozygote CT-Allelträger. Es zeigte sich außerdem eine signifikante funktionelle Beziehung zwischen den Subskalen des TCIs und der Gehirnaktivität von CC-Allelträgern, jedoch nicht der von TC-Allelträgern. TT-Allelträger zeigten eine verringerte Amygdala- und Präfrontalcortexaktivität. Diese Ergebnisse ließen die Autoren vermuten, dass der SNP rs1062613 einen entscheidenden Einfluss auf die Amygdala-Aktivität hat, vermutlich durch eine Modulation der Rezeptorexpression (Iidaka et al., 2005).

SNP rs1176722: Hammer et al. fanden eine Assoziation des SNP rs1062613 mit dem restriktiven Typus des Anorexia nervosa ($p=0.008$) sowie eine Assoziation des SNP rs1176722 mit dem restriktiven ($p=0.002$) und dem Purging-Typus der Anorexie ($p=0.005$) (Hammer et al., 2009).

SNP rs1176719 und rs1176713: Jian et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Studie ($n_{\text{Fall}}=130$, $n_{\text{Kontroll}}=109$) eine signifikante Assoziation der beiden SNPs rs1176719 und rs1176713 mit bipolar-affektiver Störung. Sie fanden zudem einen Haplotypenblock mit 5 SNPs (rs1062613:C, rs11604247:C, rs1176722:G, rs2276302:A, rs1176719:G) die zueinander im Kopplungsungleichgewicht stehen (Jian et al., 2016).

Tabelle 2-3: Assoziationsstudien zu SNPs des HTR3A-Gens. Zusammenfassung von Assoziationsstudien zu mit Neurotizismus assoziierten Phänotypen, modifiziert nach (Walstab et al., 2010b), mit Genehmigung von Elsevier.

SNP	MAF	Assoziation	Studientyp	Referenz
rs1062613		<i>Harm-Avoidance</i> (TCI)	F-K	(Melke et al., 2003a)
	0.14	Neurotizismus (NEO-FFI)	F-K	(Mizuta et al., 2008)
	0.12	BAS	F-K	(Niesler et al., 2001)
	0.26	BAS in einer Subpopulation	F-K	(Hammer et al., 2012)
	0.15	Reizdarmsyndrom	F-K	(Kapeller et al., 2008)
		Amygdala-Aktivität	F-K	(Iidaka et al., 2005)
	0.19	Anorexie	F-K	(Hammer et al., 2009)
rs1176722		Anorexie	F-K	(Hammer et al., 2009)
rs1176719		BAS	F-K	(Jian et al., 2016)
rs1176713		BAS	F-K	(Jian et al., 2016)

MAF: Minor-Allelfrequenz, BAS: bipolar affektive Störung, F-K: Fall-Kontroll Studie

2.4.10 Funktionelle Studien

Krzywkowski et al. untersuchten mit fluoreszenzbasierten zellulären Assays die funktionelle Auswirkung von fünf SNPs des codierenden Bereiches, die zu einem Aminosäurenaustausch führen. Es zeigte sich ein Einfluss der SNPs auf die 5-HT₃-Rezeptorexpression und -funktion. Drei der untersuchten SNPs (A33T, M257I und R344H) reduzierten die Oberflächenexpression im Vergleich zum Wildtyp um das 2 bis 4-fache. Eine Koexpression der 5-HT_{3A}-Untereinheit, die die SNPs A33T, S253N oder M257I enthielt, führte sowohl mit der Wildtyp-5-HT_{3A}-Untereinheit als auch mit der 5-HT_{3B}-Untereinheit zur Bildung von heteromeren Rezeptoren, die im Vergleich zu reinen Wildtyp-Rezeptoren eine signifikant reduzierte maximale Reaktion auf Serotonin zeigten (Krzywkowski et al., 2007), siehe Tabelle 2-4.

Tabelle 2-4: Zusammenfassung der funktionellen Auswirkung auf Genfunktion und -expression

SNP	Lokalisation	Maximalantwort	Oberflächenexpression
A33T (rs117793058)	N-Terminale	reduziert	reduziert
S253N (rs4938063)	Transmembrandomäne M1	reduziert	unverändert
M257I (rs1249933669)	Transmembrandomäne M1	reduziert	reduziert
R344H (rs35815285)	Intrazellulärschleife	unverändert	reduziert
P391R	Intrazellulärschleife	unverändert	unverändert

3 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus auf eine Assoziation zu Polymorphismen des HTR3A-Gens zu untersuchen. Zudem wird das HTR3A-Gen als Kandidatengen für Phobischen Schwankschwindel (PPV) diskutiert.

Zur Identifikation von Kandidatengen des PPV wurden innerhalb der Sektion für molekulare und klinische Neurobiologie zunächst in einer Stichprobe aus gesunden Probanden Gene erforscht, die mit der individuellen Neurotizismusaussprägung assoziiert sind. Die Ausprägung des Persönlichkeitsfaktors Neurotizismus ist zu 40 bis 60% heritabel. Bisherige Studien zeigten vor allem eine Beteiligung des serotonergen Systems an neurotizistischer Persönlichkeit. Der Serotoninrezeptor 3 (5-HTR₃) ist mit ängstlichen Verhaltensweisen assoziiert und seine Rezeptoruntereinheit 3A (5-HTR_{3A}) scheint direkt und indirekt mit Neurotizismus verbunden, daher ist das HTR3A-Gen ein interessantes Kandidatengen für Neurotizismus.

Eine ängstliche, neurotizistische Persönlichkeit ist ein prädiktiver Faktor in der Pathophysiologie des PPV. Durch die Erforschung genetischer Varianten, die einer neurotizistischen Persönlichkeit zugrunde liegen, könnten auch dem PPV zugrunde liegende Mechanismen aufgedeckt werden und damit das Verständnis der Ätiologie und infolgedessen die Therapiemöglichkeiten dieser Erkrankungen verbessert werden.

Für die Datenerhebung wurden 2.206 gesunde, neuropsychiatrisch unauffällige Probanden aus dem Raum München per Zufallsstichprobe untersucht und die individuelle Neurotizismusaussprägung anhand der Selbstbeurteilungsform des revidierten NEO Persönlichkeitsinventars (NEO-PI-R) erfasst um die Ergebnisse anschließend mit den Allel- und Genotypfrequenzen der neun SNPs des HTR3A-Gens zu vergleichen.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign und Vorbedingungen

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Assoziationsstudie, bei der neun SNPs des HTR3A-Gens auf eine Assoziation mit der individuellen Neurotizismusaussprägung untersucht wurden. Messinstrument für die Neurotizismusaussprägung war das NEO-PI-R,- Das benötigte genetische Material wurde aus Blutproben extrahiert. Die Studie wurde unter Zustimmung der lokalen Ethikkommission durchgeführt. Die Studienteilnahme war freiwillig. Vor der Teilnahme wurden die Probanden über die Zielsetzung der Studie, die anonyme Verwendung der erhobenen Daten und über mögliche Risiken aufgeklärt. Die Probanden bestätigten ihr freiwilliges Mitwirken in einer schriftlichen Einverständniserklärung.

4.2 Datengewinnung

Um die für eine Assoziationsstudie notwendige Studienteilnehmeranzahl zu rekrutieren, wurden die Aufgabenbereiche Genotypisierung und Datenerfassung innerhalb der Sektion für molekulare und klinische Neurobiologie aufgeteilt. Die Datenerfassung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum für Schwindel-, Gleichgewichts- und Augenbewegungsstörungen (IFB) des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die eigene Mitarbeit in der Arbeitsgruppe betrug sechs Monate in Vollzeit, zum Aufgabenbereich zählte vorrangig die Erhebung der klinischen Daten. Dazu gehörte die Durchführung der klinischen Interviews, die Rekrutierung von geeigneten Probanden, die Aufklärung der ausgewählten Probanden über den Studienablauf und mögliche Risiken bei der Studienteilnahme, dem Einholen der Probandeneinwilligung, die für die molekulargenetischen Untersuchungen erforderlichen venösen Blutabnahmen, die Aufarbeitung der gewonnenen Proben sowie die Digitalisierung und Auswertung aller erhobenen klinischen Daten und dazugehörige organisatorische Aufgaben. Die gewonnenen Daten sowie die Daten anderer Mitarbeiter der Arbeitsgruppen flossen einem gemeinsamen Pool zu, aus dem auch die in diese Arbeit verwendeten Daten stammen. Hierdurch war es möglich, die benötigte Probandenanzahl zu erreichen und verwertbare, aussagekräftige Daten zu den untersuchten Polymorphismen zu generieren.

4.3 Probandenrekrutierung

Die Probandenrekrutierung erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Aus dem Verzeichnis des Einwohnermeldeamtes München wurden ohne Vorauswahl Personen ausgewählt, schriftlich über die Ziele der Studie informiert und um Teilnahme gebeten. Erteilten die Personen eine schriftliche Zusage, folgte ein mehrstufiges Selektionsverfahren, um relevante somatische, psychiatrische und psychische Erkrankungen sowohl der Probanden als auch derer Verwandten auszuschließen. In Tabelle 4-1 ist das Screeningverfahren zusammengefasst dargestellt. Die einzelnen Stufen werden in den folgenden Kapiteln näher beschrieben.

Tabelle 4-1: Probandenrekrutierung und Screeningverfahren

Rekrutierung	Randomisierte Auswahl
	Einverständniserklärung
Vorselektion	Telefonscreening
	Schriftliche psychiatrische und psychische Anamnese
Neuropsychologische Testverfahren	Körperliche Untersuchung
	Mini-Mental-State-Test (MMST)
	Strukturiertes klinisches Interview I und II (SKID I und II)
	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision (HAWIE-R)
	Leipziger Ergebnis- und Belastungsinventar (LEBI)
	Family History Assessment Module
	Revidiertes NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R)

4.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden nicht verwandte Probanden aufgenommen, deren Eltern und Großeltern deutscher Abstammung waren. Wiesen Probanden oder deren Verwandte (Eltern und Großeltern) eines der in Tabelle 4-2, S. 40 aufgelisteten Ausschlusskriterien auf, führte dies zum Studienausschluss.

Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien: Erfüllten die Probanden eines oder mehrere der aufgelisteten Ausschlusskriterien, wurden sie aus der Studie ausgeschlossen.

Proband	Eltern und Großeltern
Psychische Störungen (z.B. Depression, Manie, Schizophrenie, Angststörungen, Essstörungen)	
Psychiatrische Behandlung	
Suizidversuch	
Alkohol-, Drogen-, Medikamentenabusus	
Neurologische Erkrankungen	
MMST < 26 Punkte	
HAWIE-R (Miquel et al.) < 80 Punkte	
Schwindel	

MMS: Mini-Mental-Status-Test, HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision

4.3.2 Telefonscreening

Mit Hilfe eines standardisierten Telefonscreenings wurde die grundsätzliche Eignung der Studienteilnehmer überprüft. Dieses zehnminütige Gespräch beinhaltete eine Anamnese zur psychiatrischen Vorgeschichte sowie eine Befragung zu Medikamenteneinnahme, Alkohol- und Drogenkonsum, depressiven und manischen Verstimmungen, Suizidversuchen sowie Angst- und Essproblemen. Beim Erfüllen eines der in Tabelle 4-2 aufgeführten Ausschlusskriterien wurde der Proband aus der Studie ausgeschlossen. Bei unauffälligem Screening erfolgte die Zusendung des Anamnesebogens.

4.3.3 Schriftliche psychiatrische und psychische Anamnese

Im Anschluss an das Telefongespräch wurde den Probanden der erste Teil der schriftlichen Anamnese zugesandt. In der Anamnese wurden Fragen zu Abstammung, Bildung, eigenen Erkrankungen, Familienanamnese, Suizidversuchen und -gedanken, Alkohol- und Drogenkonsum und sozialer Situation gestellt. Erfüllten die Probanden die Studienkriterien wurden sie zum Interview eingeladen. Nach Abschluss des klinischen Interviews wurde den Probanden der zweite Teil der schriftlichen Anamnese mit Fragen zu Schulbildung, beruflichem und persönlichem Werdegang, Partnerschaft, Familie und sozialer Situation zur eigenständigen Bearbeitung zu Hause mitgegeben.

4.3.4 Einverständniserklärung

Anhand einer Einverständniserklärung bestätigte jeder Proband sein freiwilliges Mitwirken an der Studie. Mit dieser wurden den Probanden nochmals schriftlich Ziel und Ablauf der Studie erläutert. Außerdem wurden alle Probanden ausführlich über mögliche Risiken aufgeklärt. Mit der Erklärung willigten die Probanden ein, dass die erhobenen, durch Codierung anonymisierten Patientendaten zu Studienzwecken verwendet werden dürfen. Dabei konnten die Untersuchungsergebnisse nur von Projektverantwortlichen eingesehen werden und wurden stets anonymisiert aufbewahrt. Die Einverständniserklärung konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden.

4.4 Neuropsychologische Testverfahren

Um das Vorliegen neuropsychiatrischer und hirnerkranklicher Auffälligkeiten auszuschließen, wurden bei der Vorstellung in der Klinik folgende Untersuchungen und Testverfahren durchgeführt.

4.4.1 Körperliche neurologische Untersuchung

In einer orientierenden neurologischen Untersuchung wurden Hirnnervenfunktionen, Reflexe, Sensibilität, Motorik und Koordination überprüft. Neurologische Auffälligkeiten führten zum Studienausschluss.

4.4.2 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) ist ein Standardverfahren zur Feststellung kognitiver Defizite. Er wurde 1975 von Folstein und Kollegen entwickelt und eignet sich im klinischen Alltag zur Erstbeurteilung sowie zur Verlaufskontrolle kognitiver Fähigkeiten. In Form eines Interviews werden dem Patienten Aufgaben zu den folgenden kognitiven Funktionen gestellt: Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechnen, Gedächtnis, Sprache, Ausführen einer Anweisung, Lesen, Schreiben und konstruktive Praxis. Für jede dieser Aufgaben werden Punkte vergeben, die am Testende aufsummiert werden. Hierbei können Punktzahlen von 0 bis 30 erreicht werden, ein niedriges Ergebnis weist auf ein kognitives Defizit hin (Folstein et al., 1975, Folstein et al., 1990). Der MMST wurde bei allen Probanden ab 60 Jahren durchgeführt, um dementielle Entwicklungen auszuschließen. Ein Testergebnis unter 26 Punkten führte zum Studienausschluss.

4.4.3 Strukturiertes klinisches Interview I und II

Zur Diagnostik psychischer Störungen wurde das Strukturierte Klinische Interview (SKID) gemäß des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) der *American Psychiatric Association* durchgeführt. Es ermöglicht eine schnelle und valide Diagnostik und besteht aus zwei Teilen, SKID-I und SKID-II.

Das SKID-I dient der Diagnostik folgender im DSM-IV auf Achse I definierter psychiatrischer Syndrome und Störungen: affektive Störungen, psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen. Im Interview werden zuerst frühere und aktuelle Beschwerden erfasst, danach die spezifischen Syndrome systematisch erfragt. Das SKID-II besteht aus einem Fragebogen und einem nachfolgenden Interview und dient der Diagnostik der zwölf bekannten Persönlichkeitsstörungen, bestehend aus den zehn auf Achse II liegenden sowie zwei der im Anhang des DSM-IV aufgeführten Persönlichkeitsstörungen. Der Fragebogen dient dem Screening auf selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzistische, borderline und antisoziale Persönlichkeitsstörungen, das nachfolgende Interview geht nur auf im Fragebogen aufgefallene Persönlichkeitsstörungen ein (Saß et al., 2001, Wittchen et al., 1997). Hinweise auf eine Persönlichkeitsstörung führten zum Studienausschluss.

4.4.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision (HAWIE-R)

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision (HAWIE-R) ist ein Verfahren zur Intelligenzmessung bei Personen zwischen 16 und 74 Jahren. Er besteht aus elf Untertests, die in einen Verbalteil (Allgemeines Wissen, Rechnerisches Denken, Zahlennachsprechen, Wortschatztest, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeiten finden) und einen Handlungsteil (Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Zahlen-Symbol-Test, Figurenlegen) gegliedert sind. Anhand von altersabhängigen Normtabellen wird aus den erreichten Rohpunkten der IQ ermittelt (Tewes & Wechsler, 1991). Probanden mit einem IQ unter 80 wurden aus der Studie ausgeschlossen.

4.4.5 Leipziger Ergebnis- und Belastungsinventar (LEBI)

Das Leipziger Ergebnis- und Belastungsinventar (LEBI) ist ein strukturiertes Interview zur psychologischen Diagnostik von kritischen Lebensereignissen und psychosozialen Belastungen. Es setzt sich aus zwei Teilen zusammen. Im ersten Teil werden bedeutende Lebensereignissen und Belastungen erfragt, Studierenden werden 10 weitere Fragen zu speziellen Belastungen des Studiums gestellt. Diese werden bewertet nach: Dauer, Belastungsart, Unterschiede in der Bewertung damals und gegenwärtig, Beeinflussbarkeit, Bewältigung und soziale Unterstützung. Im zweiten Teil werden 16 Lebensziele und Werte der individuellen Wichtigkeit zugeordnet. Außerdem wird den im ersten Teil des Interviews genannten Belastungen jenes Lebensziel zugeordnet, das von diesem Ereignis am meisten betroffen wurde. Mit den gewonnenen Werte lassen die individuellen Belastung durch Lebensereignisse und der Bewältigungsstrategien einschätzen (Richter & Guthke, 1996). Auffallende Ergebnisse wurden unter Betrachtung aller Screeningtest diskutiert und führten gegebenenfalls zum Studienausschluss.

4.4.6 Family History Assessment Module

Das *Family History Assessment Module*, ein aus elf Fragen bestehendes Screeningverfahren, erfasst folgende psychische Störungen in der Verwandtschaft des Befragten (bis zu Blutsverwandten dritten Grades): Alkohol-, Medikamenten- und Drogenmissbrauch, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen, neurotische Störungen, Aufsuchen psychiatrischer Hilfe, psychiatrische stationäre Aufenthalte und suizidales Verhalten (Rice et al., 1995). Ein auffälliges Ergebnis führte zum Studienausschluss.

4.5 Revidiertes NEO-Persönlichkeitsinventar

Die Erfassung der individuellen Neurotizismusaussprägung der Probanden erfolgte mit dem revidierten NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI-R), einem Persönlichkeitsstrukturtest zur Messung individueller Persönlichkeitseigenschaften, das sowohl zu Forschungszwecken als auch in der klinischen Diagnostik verwendet wird. Das NEO-PI-R erfasst die Persönlichkeit einerseits durch fünf breite Persönlichkeitsfaktoren sowie spezifischer durch sechs detaillierte Facetten je Faktor. Er wurde 1985 von McCrae und Costa entwickelt, 1992 erschien die revidierte Form. Für diese Arbeit wurde die Form S (Selbstberichtform) der deutschen Version des NEO-PI-R verwendet, eine autorisierte Übersetzung des Originals von Angleitner und Ostendorf (Costa & McCrae, 1992, Ostendorf & Angleitner, 2004).

Der Fragebogen wurde den Probanden nach dem Screeningverfahren, sofern keine Ausschlusskriterien erfüllt wurden, zur Bearbeitung mit nach Hause gegeben und von den Probanden ausgefüllt zurückgesendet. Bei Unklarheiten konnte telefonisch Rückfrage gehalten werden.

4.5.1 Entstehung

Um ein geeignetes Testverfahren zur Erfassung der menschlichen Persönlichkeitsstruktur zu erforschen, führten Costa und McCrae eine Faktoranalyse der existenten, konkurrierenden Persönlichkeitsstrukturtests von Eysenck (Costa & McCrae, 1985, Eysenck, 1975), Guilford, (Guilford, 1976), Cattell (Cattell et al., 1970) und Buss & Plomin (Buss & Plomin, 1975) durch. Dabei fanden sie in allen Persönlichkeitsinventaren eine weitgehende Übereinstimmung von zwei Faktoren: Neurotizismus und Extraversion (Costa & McCrae, 1992). Auch Clusteranalysen von Cattells 16 Persönlichkeitsfaktoren (Cattell et al., 1970) bestätigten die ubiquitären zwei Faktoren Extraversion und Neurotizismus, überzeugten Costa und McCrae jedoch zusätzlich von der Bedeutsamkeit des Faktors Offenheit für Erfahrungen (Costa & McCrae, 1976). Den drei dadurch identifizierten Faktoren wurden entsprechend der wichtigsten zu messenden Persönlichkeitseigenschaften Facetten zugeteilt (Costa & McCrae, 1976, 1978). Basierend auf diesen Erkenntnissen entwickelten sie das NEO-Inventar zur Erfassung der drei Faktoren Neurotizismus (N), Extraversion (E) und Offenheit für Erfahrungen (O) sowie deren jeweils sechs Facetten. Der Name wurde aus den Anfangsbuchstaben der drei Faktoren abgeleitet (Costa & McCrae, 1980). Im nächsten Schritt wurden die Faktoren Verträglichkeit (A, engl. *agreeableness*) und Gewissenhaftigkeit (C, engl. *conscientiousness*) identifiziert und das NEO-Inventar um diese beiden Faktoren erweitert, jedoch zunächst ohne die jeweils untergeordneten Facetten und als NEO Persönlichkeitsinventar (NEO-PI) veröffentlicht (Costa & McCrae, 1985). Im revidierten NEO-PI (NEO-PI-R) wurden die Faktoren A und C um ihre Facetten vervollständigt und geringfügige Veränderungen an den Faktoren N, E und O vorgenommen (Costa et al., 1991). Alle Entwicklungsphasen des NEO-PI-R wurden durch rationale und faktoranalytische Skalenkonstruktionsprinzipien geformt (Costa & McCrae, 1992). In Tabelle 4-3 sind die Faktoren und Facetten des NEO-PI-R zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Die fünf Faktoren und je sechs Facetten des revidierten NEO-Persönlichkeitsinventars, nach Ostendorf & Angleiter (Ostendorf & Angleitner, 2004), mit Genehmigung von Hogrefe Verlag.

N	Neurotizismus (<i>Neuroticism</i>)
N1	Ängstlichkeit (<i>Anxiety</i>)
N2	Reizbarkeit (<i>Angry Hostility</i>)
N3	Depression (<i>Depression</i>)
N4	Soziale Befangenheit (<i>Self-Consciousness</i>)
N5	Impulsivität (<i>Impulsiveness</i>)
N6	Verletzlichkeit (<i>Vulnerability</i>)
E	Extraversion (<i>Extraversion</i>)
E1	Herzlichkeit (<i>Warmth</i>)
E2	Geselligkeit (<i>Gregariousness</i>)
E3	Durchsetzungsfähigkeit (<i>Assertiveness</i>)
E4	Aktivität (<i>Activity</i>)
E5	Erlebnishunger (<i>Excitement-Seeking</i>)
E6	Frohsinn (<i>Positive Emotions</i>)
O	Offenheit für Erfahrungen (<i>Openness to Experience</i>)
O1	Offenheit für Phantasie (<i>Fantasy</i>)
O2	Offenheit für Ästhetik (<i>Aesthetics</i>)
O3	Offenheit für Gefühle (<i>Feelings</i>)
O4	Offenheit für Handlungen (<i>Actions</i>)
O5	Offenheit für Ideen (<i>Ideas</i>)
O6	Offenheit des Werte- & Normensystems (<i>Values</i>)
A	Verträglichkeit (<i>Agreeableness</i>)
A1	Vertrauen (<i>Trust</i>)
A2	Freimütigkeit (<i>Straightforwardness</i>)
A3	Altruismus (<i>Altruism</i>)
A4	Entgegenkommen (<i>Compliance</i>)
A5	Bescheidenheit (<i>Modesty</i>)
A6	Gutherzigkeit (<i>Tender-Mindedness</i>)
C	Gewissenhaftigkeit (<i>Conscientiousness</i>)
C1	Kompetenz (<i>Competence</i>)
C2	Ordnungsliebe (<i>Order</i>)
C3	Pflichtbewusstsein (<i>Dutifulness</i>)
C4	Leistungsstreben (<i>Achievement Striving</i>)
C5	Selbstdisziplin (<i>Self-Discipline</i>)
C6	Besonnenheit (<i>Deliberation</i>)

Die Bezeichnungen des amerikanischen Originals in Klammern.

4.5.2 Anwendung

Das NEO-PI-R ist für Personen ab 16 Jahren anwendbar. Die Anwendung hat sich vor allem im Bereich der Persönlichkeitsforschung etabliert, es ist jedoch vielseitig einsetzbar, wie zum Beispiel in der klinischen Psychologie und Psychiatrie, Verhaltensmedizin und Gesundheitspsychologie, Bildungsforschung, Berufsberatung sowie Arbeits- und

Organisationspsychologie. Durch das NEO-PI-R wird die Ausprägung normaler Persönlichkeitsmerkmale gemessen, sodass auch ein sehr ausgeprägter *Score* in einem Faktor oder einer Facette nicht auf eine Persönlichkeitsstörung schließen lässt. Es eignet sich nicht zur Erstellung von psychologischen Profilen oder zur Diagnose von Persönlichkeitsstörungen (Costa & McCrae, 1992, Ostendorf & Angleitner, 2004).

4.5.3 Testaufbau und -durchführung

Bei der Form S (Selbstberichtform) des NEO-PI-R, die in dieser Arbeit verwendet wurde, schätzt sich die durchführende Person selbst ein. Eine dem Fragebogen vorangestellte Anleitung ermöglicht die selbständige Testbearbeitung. Der Fragebogen besteht aus 240 Items, zu denen anhand einer fünfstufigen Werteskala angegeben wird, inwieweit jede Aussage auf die eigene Persönlichkeit zutrifft. Folgende Antwortmöglichkeiten sind vorgegeben: (-2) völlig unzutreffend, (-1) unzutreffend, (0) weder noch, (+1) zutreffend, (+2) völlig zutreffend. Je acht Aussagen des Tests sind auf eine Facette bezogen, sechs Facetten bilden gemeinsam einen der fünf Faktoren N, E, O, A oder C ab, auf jeden Faktor beziehen sich demnach insgesamt 48 Aussagen. Die Testbearbeitungszeit wird nicht begrenzt, durchschnittlich beträgt die Bearbeitungszeit 30 bis 40 Minuten. Empfohlen ist eine komfortable, ablenkungsfreie Testumgebung. Der Test enthält außerdem einen Profilbogen, der der Interpretationsauswertung der Ergebnisse dient, sowie eine Zusammenfassung, die dem Probanden ausgehändigt werden kann (Ostendorf & Angleitner, 2004).

4.5.4 Testauswertung

Die Testauswertung erfolgte gemäß der Testmanual-Anleitung. Die Antworten in Punktwerte codierten Antworten (-2: völlig unzutreffend bis +2: völlig zutreffend) wurden zu den Facetten-Rohwerte addiert und durch Addition der sechs zugehörigen Facetten-Rohwerte der Faktoren-Rohwert ermittelt. Die Rohwerte wurden auf alters- und geschlechtsspezifische Profilbögen übertragen, auf denen die jeweiligen normierten Werte (*Scores*) abgelesen wurden. Durch farbliche Kennzeichnung sind sehr niedrige, niedrige, durchschnittliche, hohe und sehr hohe Werte markiert. In den Faktoren konnten Punktwerte zwischen -96 und +96 Punkte erreicht werden, in den Facetten Punktwerte zwischen -16 und +16 (Costa & McCrae, 1992, Ostendorf & Angleitner, 2004). Mittel- und Standardabweichungen wurden mit dem *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* errechnet.

4.5.5 Interpretation

Das NEO-PI-R erlaubt durch die Unterscheidung in Faktoren und Facetten eine umfassende und zugleich differenzierte Persönlichkeitsbeschreibung. Anhand des Manuals können die ermittelten *Scores* interpretiert werden (Costa & McCrae, 1992, Ostendorf & Angleitner, 2004).

Die Interpretation der fünf Faktoren sowie der je sechs dazugehörigen Facetten ist in Tabelle 4-4 dargestellt, indem die Charakteristika von Individuen mit einem hohen *Score* denen mit einem niedrigen *Score* gegenübergestellt werden. Für die Auswertung dieser Arbeit waren nur die Ergebnisse des Faktors Neurotizismus relevant, für eine detaillierte Beschreibung des Faktors siehe Kapitel 2.3, Seite 16.

Tabelle 4-4: Interpretation von hohen und niedrigen Facetten-Scores im NEO-PI-R. Nach dem NEO-PI-R Manual (Costa & McCrae, 1985, Ostendorf & Angleitner, 2004), mit Genehmigung von Hogrefe Verlag.

		Hoher Score	Niedriger Score
N	Neurotizismus	emotional instabil, Tendenz zu negativen Emotionen	emotional stabil, belastbar
N1	Ängstlichkeit	ängstlich, besorgt, schreckhaft	angstfrei, gelassen, unbeirrbar
N2	Reizbarkeit	gereizt, ungehalten, verbittert	ausgeglichen, nachsichtig
N3	Depression	entmutigt, schwermütig, pessimistisch	hoffnungsvoll, optimistisch, unbekümmert
N4	Soziale Befangenheit	befangen, gehemmt, Unterlegenheitsgefühl	unbefangen, selbstsicher, ungezwungen
N5	Impulsivität	triebhaft, unkontrolliert, leicht verführbar	selbstbeherrscht, kontrolliert, hohe Frustrationstoleranz
N6	Verletzlichkeit	vulnerabel, hilflos, sensibel	robust, stressresistent
E	Extraversion	gesellig	bevorzugt alleine, unabhängig
E1	Herzlichkeit	herzlich, freundlich	reserviert, distanziert, unhöflich
E2	Geselligkeit	kontaktfreudig, gesprächig	zurückgezogen, distanziert
E3	Durchsetzungsfähigkeit	dominant, bestimmend	zurückhaltend, unterwürfig
E4	Aktivität	tatkräftig, lebhaft, hektisch	gemächlich, passiv, beschaulich
E5	Erlebnishunger	abenteuerlustig, risikofreudig	bedacht, vorsichtig
E6	Frohsinn	begeisterungsfähig	nüchtern, ernst, unbeteiligt

Material und Methoden

		Hoher Score	Niedriger Score
O	Offenheit für Erfahrungen	wissbegierig, experimentierfreudig, kreativ	konservative Haltung, eingeschränkter Interessenbereich
O1	Offenheit für Fantasie	fantasievoll, visionär, imaginär	rational, unkreativ
O2	Offenheit für Ästhetik	große Wertschätzung für Kunst	kein Interesse an Kunst
O3	Offenheit für Gefühle	erleben Emotionen intensiv	sachlich, unempfindsam
O4	Offenheit für Handlungen	neugierig, experimentierfreudig	bevorzugt Vertrautes
O5	Offenheit für Ideen	aufgeschlossen, wissbegierig	begrenzter Interessenbereich
O6	Offenheit des Normen- & Wertesystems	offen, liberal, kritisch	akzeptieren Autoritäten, engstirnig, konservativ
A	Verträglichkeit	altruistisch, einfühlsam	egozentrisch, kompetitiv
A1	Vertrauen	vertrauensvoll, gutgläubig	misstrauisch, skeptisch
A2	Freimütigkeit	offen, aufrichtig, unbefangen	manipulativ, berechnend
A3	Altruismus	rücksichtsvoll, hilfsbereit, großzügig	egozentrisch, selbstbezogen
A4	Entgegenkommen	vergebend, gütig, kooperativ	kompetitiv, aggressiv
A5	Bescheidenheit	anspruchslos, genügsam	angeberisch, arrogant
A6	Gutherzigkeit	empathisch, gütig	mitleidslos, unbarmherzig
C	Gewissenhaftigkeit	zielstrebig, willensstark, ehrgeizig	leicht von Zielen abzubringen, unorganisiert, unzuverlässig
C1	Kompetenz	kompetent, effektiv	ineffektiv, unbeholfen
C2	Ordnungsliebe	ordentlich, systematisch	unordentlich, unmethodisch
C3	Pflichtbewusstsein	gewissenhaft, zuverlässig	ungenau, unzuverlässig
C4	Leistungsstreben	zielstrebig, ehrgeizig	mangelnder Ehrgeiz, ziellos
C5	Selbstdisziplin	diszipliniert, effektiv	ablenkbar, undiszipliniert
C6	Besonnenheit	besonnen, umsichtig	achtlos, hastig, kurzfristig

4.5.6 Gütekriterien und Norm

Die Ermittlung der Gütekriterien und Normierung der deutschsprachigen Form S des NEO-PI-R erfolgte durch eine Befragung von 12.885 Personen in über 50 Studien. Diese wurden mit definierten Kriterien in zwei Kohorten unterteilt, eine klinische Kohorte mit psychiatrischen Patienten, Psychotherapie-Patienten und Strafgefangenen, und eine nicht-klinische Kohorte. Aus der nicht-klinische Kohorte mit 11.724 Personen wurde anhand der Merkmale Alter, Geschlecht und Bildungsstand, verglichen mit den Angaben des statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2001 eine für die Bevölkerung der Bundesrepublik repräsentative sekundäre Quotenstichprobe mit 871 Personen gezogen (Ostendorf & Angleitner, 2004).

Die Reliabilität der Form S, gemessen durch Cronbachs α , beträgt für die einzelnen Faktoren als auch für die Facetten der Faktoren α -Werte $>0,65$, was für eine interne Reliabilität spricht (Ostendorf & Angleitner, 2004). Die Validität des NEO-PI-R wurde in verschiedenen Validitätsuntersuchungen umfassend überprüft. Für alle Items sind ausführliche Statistiken zu Mittelwerten, Standardabweichungen, Schiefe, Exzess und Trennschärfe durchgeführt worden. Auch die Interkorrelation, Validität und Kongruenz der Faktoren und Facetten wurden mit umfassenden Faktoranalysen betrachtet. Diese zeigten übereinstimmend eine Zuordenbarkeit von Skalen anderer Verfahren zu den NEO-PI-R Faktoren (Synonyme: Dimensionen, Skalen), was die Validität der NEO-PI-R Items unterstreicht (Ostendorf & Angleitner, 2004).

Die Objektivität in der Durchführung wird durch standardisierte Durchführungsbedingungen und die Fragebogenform mit gebundenen Antworten, die Objektivität der Auswertung durch standardisierten Auswertungsbögen sichergestellt. Die Normwerte und detaillierten Beschreibungen der Faktoren und Facetten stützen die Interpretationsobjektivität. Die Normwerte liegen als T-, Stanine- und Prozentrangwerte für die Gesamtgruppe und spezifizierte Subgruppen vor. Weitere Werte getrennt nach Geschlecht, Altersgruppe und Bildungsstand (mit vs. ohne Hochschul- bzw. Fachhochschulreife) sind zusätzlich aufgeführt. Auch die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Gesamtgruppe, die repräsentative sekundäre Quotenstichprobe und die klinische Stichprobe sind angegeben (Berth & Goldschmidt, 2006, Ostendorf & Angleitner, 2004).

4.6 Laborverfahren

Zur Bereitstellung der benötigten hochreinen genomischen DNA für die Genotypisierung der verschiedenen SNPs des HTR3A-Gens wurde bei jedem Studienteilnehmer eine Blutabnahme mit anschließender DNA-Extraktion durchgeführt.

4.6.1 DNA-Extraktion

Von jedem Probanden wurden 7 ml venöses Blut in EDTA-Monovetten entnommen. Diese wurden durch Codierung anonymisiert. Die Extraktion der DNA aus den Proben erfolgte nach dem Protokoll des Qiagen DNA *Blood Maxi Kits* (Qiagen, 2005). Die benötigten Materialien sind in Tabelle 4-5 aufgeführt.

Tabelle 4-5 Material zur DNA-Extraktion

Material	Verwendungszweck	Hersteller
EDTA-Monovetten	Blutentnahme	Sarstedt
PBS-Puffer	Resuspendierung des Blutkuchens	Carl Roth
Qiagen-Protease	Abbau von Zellproteinen	Qiagen
Puffer AL (GHCl-haltig)	Zelllyse	Qiagen
Ethanol	Entfernung der Hydrathülle der DNA	Carl Roth
<i>QIAamp Maxi Spin Columns</i>	Bindung der DNA	Qiagen
Puffer AW1 (GHCl-haltig)	Entfernung von Zellrückständen	Qiagen
Puffer AW2 (enthält 70% Ethanol)	Entfernung von Zellrückständen	Qiagen
Puffer AE (Tris-HCl-haltig, pH 9)	Elution der DNA	Qiagen

Vorbereitung der Blutproben: Die mit gefüllten Monovetten wurden 10 min bei 3000 rpm (*revolutions per minute*) zentrifugiert. Der Überstand, bestehend aus abgetrenntem Plasma, wurde entnommen und bei -80 °C, der Blutkuchen bei -20 °C gelagert. Zur DNA-Extraktion wurden die Proben bei Raumtemperatur aufgetaut und mit PBS-Puffer auf ein Volumen von etwa 10 ml gebracht und vermischt.

Zelllyse: Der resuspendierte Blutkuchen wurde mit 500 µl QIAGEN-Protease vermischt. Die Protease spaltet im Präparat vorhandene Zellproteine und dient somit der Nukleinsäurereinigung. Die Lösung wurde ferner mit 12 ml Guanidiniumhydrochlorid (GHCl)-haltigem Lysepuffer versetzt. GHCl, ein chaotropes Salz, denaturiert DNA-Bindeproteine und erleichtert so die Freisetzung der genomischen DNA. Zur Optimierung

der Lyseverhältnisse wurde die Lösung 60 s auf einem Vortexer homogenisiert und anschließend im Wasserbad 30 min bei 70 °C inkubiert.

DNA-Bindung: Zur DNA-Bindung an die Silikagelmembran wurde die Lösung zunächst mit 10 ml Ethanol versetzt, um die DNA-Hydrathülle zu entfernen. Das Lysat wurde in mehreren Schritten auf die QIAamp MAXI *column* (Silikagelsäure) überführt und 3 min bei 3000 rpm zentrifugiert. Die pH- und Salz-Bedingungen des Lysats stellen eine optimale Bindung der DNA an die Silikagelmembran sicher, da verbliebene Proteine und RNA ungebunden bleiben.

Waschschritte: Zur Entfernung verbliebener Protein- und RNA-Reste wurde die Silikagelmembran nacheinander mit zwei Puffern, Puffer AW1 und AW2, gespült und zentrifugiert. Die Waschschritte gewährleiten eine vollständige Entfernung von allen verbliebenen Kontaminationen ohne Auswirkungen auf die gebundene DNA.

Elution: Die Elution diente der Auswaschung der gereinigten, an die Silikamembran gebundenen DNA. Die Membran wurde zwei Mal mit insgesamt 1,5 ml Tris-haltigem AE-Puffer für 5 min bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend für 2 min bei 5000 rpm zentrifugiert (Qiagen, 2005). Bis zur Weiterverwertung wurde die DNA-Lösung in 2,0 ml Mikroschraubröhren bei -80 °C gelagert.

4.6.2 Konzentrationseinstellung der DNA

Weiterhin wurde die DNA-Konzentration der Lösungen bestimmt und auf eine einheitliche Konzentration von 50 ng/µl eingestellt. Die Konzentrationsmessung erfolgte mit der PicoGreen-Methode. Sie basiert auf den Fluoreszenzfarbstoff PicoGreen, ein selektiv an doppelsträngige DNA bindendes Fluorophor. Gebunden an doppelsträngige DNA entsteht ein fluoreszierender DNA-Farbstoff-Komplex. Die Intensität des eliminierten Lichts ist direkt proportional zur vorhandenen doppelsträngigen DNA (Rengarajan et al., 2002). Durch eine interpolierte Standardkurve konnten die Konzentrationen der Proben gemessen werden. Um Messfehler auszuschließen, wurde sowohl Standard- als auch Proben-DNA in Replikaten gemessen und die Pipettierschritte zur Fehlervermeidung von einem Roboter (Janus Automated Workstation, Perkin Elmer) ausgeführt. Die Materialien zur DNA-Konzentrationsbestimmung sind in Tabelle 4-6 aufgeführt.

Tabelle 4-6: Materialien zur DNA-Konzentrationsbestimmung

Material	Verwendungszweck	Hersteller
<i>Human genomic DNA</i> (100ng/μl)	Standardverdünnungsreihe	Clontech
<i>PicoGreen dsDNA reagent</i>	Floureszenzmessung	Invitrogen
Tris-Ethylendiamintetraacetat-Puffer (TE)	Verdünnung PicoGreen	Invitrogen
<i>96 Well Flat Bottom Plate</i>	Vorlageplatten	Greiner Bio-one
<i>Conductive Roborack Tips</i> (20μl, 200μl, 1000μl)	Pipptierung der DNA und Reagenzien	Perkin Elmer Inc.
<i>Thermo Fast 96 well Plate</i>	Vorverdünnung der Proben-DNA, Standardverdünnungsreihe	ABgene
Win PREP	Software zur Steuerung des Janus Pipettierroboters	Perkin Elmer Inc.
Wallac 1420 Workstation	Software zur Steuerung des Victor3 Multilabel Counters	Perkin Elmer Inc.
<i>Victor 3 Multilabel Counter 1420</i>	Fluoreszenzmessung der DNA	Perkin Elmer Inc.
<i>Janus Automated Workstation</i>	Durchführung der Pipettierschritte	Perkin Elmer Inc.

Erstellung einer Standardverdünnungsreihe: Ausgehend von einem humanen, genomischen DNA-Standard mit bekannter Konzentration (100 ng/μl, Clontech) wurde eine Standard-DNA-Verdünnungsreihe erstellt. 200 μl des DNA-Standards wurden in die Vertiefung A1 einer Messplatte (Thermo fast 96 well plat, ABgene) gegeben. Davon wurden 100 μl entnommen und in Vertiefung B1 pipettiert, 1:1 mit 100 μl bidestilliertem Wasser verdünnt und durch mehrmaliges Aufziehen in die Pipette vermischt. Die Verdünnung wurde in gleicher Weise bis zur Position G1 durchgeführt wobei die jeweilige Verdünnung als Ausgangssubstanz für die nächstniedrigere Konzentration diente. Hierdurch wurden in den Vertiefungen A1 bis H1 die Konzentrationen 100 ng/μl (A1), 50 ng/μl (B1), 25 ng/μl (C1), 12,5 ng/μl (D1), 6,25 ng/μl (E1), 3,125 ng/μl (F1) und 1,5625 ng/μl (G1) erreicht. Die letzte Vertiefung H1 wurde mit 100 μl bidestilliertem Wasser gefüllt und diente als Nullwert (Konzentration H1: 0 ng/μl).

Vorverdünnung: Die DNA-Stammlösung der Proben wurde 1:10 vorverdünnt, indem auf einer Messplatte (Thermo fast 96 well Plate, ABgene) je Vertiefung 5μl DNA Stammlösung mit 45μl bidestilliertem Wasser vermischt wurden. Dieser zweite Verdünnungsschritt wurde durchgeführt, da die Konzentration ohne Vorverdünnung den Messbereich des Fluoreszenzmessgerätes übersteigt.

Vorbereitung der Messplatte: Zunächst wurde jede Vertiefung der Messplatte (96 well flat bottom plate, black, Greiner Bio-one) mit 50µl bidestilliertem Wasser befüllt. Die Spalten 1 und 2 der Messplatte wurden in Duplikaten mit 5µl der Verdünnungsreihe gefüllt, beginnend mit A1 und A2. Ab Position A3 wurde je 5µl vorverdünnte DNA in Duplikaten auf die Messplatte pipettiert. In jede Vertiefung wurde zusätzlich 145µl der PicoGreen-Lösung gegeben, die mit TE (Tris-Ethylendiamintetraacetat-Puffer, Invitrogen) zuvor 1:156 verdünnt wurde. Durch die Zugabe zur DNA-Lösung ergab sich eine Endverdünnung des PicoGreen von 1:200. Die Messplatte wurde von einem Greifarm in das Fluoreszenzmessgerät (Victor 3 Multilabel Counter 1420, Perkin Elmer Inc) überführt.

Messung und Einstellung der DNA-Konzentration: Zunächst wurde die Messplatte im Fluoreszenzmessgerät für 30 s in Doppelkreisen geschüttelt. Mit einer Wellenlänge von 485 nm wurde dann das PicoGreen angeregt, die Messung erfolgte bei einer Wellenlänge von 535 nm mit einer Messdauer von 0,1 s je Vertiefung. Anhand der Fluoreszenzwerte der Standard-DNA-Verdünnungsreihe wurden am Computer (Optiplex GX620 Pentium 4 HT, Dell) die DNA-Konzentrationen ermittelt und aus den Doppelbestimmungen automatisch die Mittelwerte berechnet. Anhand der ermittelten DNA-Konzentrationswerte wurde das benötigte Volumen an bidestilliertem Wasser errechnet, um die Arbeitskonzentration von 50 ng/µl einzustellen. Ein Endvolumen von 500 µl Arbeitslösung wurde automatisch durch den Roboter eingestellt. Bis zur weiteren Verwendung wurden die Proben bei -80 °C deponiert.

4.6.3 Genotypisierung

Zur Genotypisierung der zu untersuchenden SNPs des HTR3A-Gens wurde das iPLEX-Verfahren angewandt. Zuerst wurden die zu untersuchenden SNPs mit der Software AssayDesign 3.1 (Firma Sequenom, San Diego) zu Multiplexen, das sind Sets von kompatiblen SNPs die sich gegenseitig in einem Reaktionsansatz nicht behindern können, zusammengestellt. Dann wurde die den zu genotypisierenden SNP flankierende genomische Sequenz durch eine Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion (*Polymerase Chain Reaction, PCR*) amplifiziert. In der folgenden iPLEX-Reaktion wurde für jedes Allel eines SNP ein Einzelbasenextensionsprodukt gebildet. Im nächsten Schritt konnten die SNPs durch das MALDI-TORF Verfahren genotypisiert werden.

Multiplex-PCR: Um eine ausreichende Konzentration der Zielsequenzen für die nachfolgende iPLEX-Reaktion zu erreichen, wurden in einer Multiplex-Polymerase-

Kettenreaktion (PCR) zunächst die die SNPs flankierenden genomischen Sequenzen amplifiziert. Die Multiplex-PCR ist eine Variante der PCR, bei der einem Reaktionsansatz mehrere unterschiedliche Primer zugesetzt werden, sodass in einer Reaktionsfolge gleichzeitig mehrere Regionen der DNA amplifiziert werden. Die eingesetzten Primer sind in Tabelle 4-7 aufgeführt.

Tabelle 4-7: Verwendete PCR-Primer

SNP_ID	Primer 1	Primer 2
rs1062613	ACGTTGGATGACATGAGGTTGGCAGAG GG	ACGTTGGATGTTTCCAAGCATAGGAGTG CC
rs3737457	ACGTTGGATGGGTATAGGCAGCCGGAT AAC	ACGTTGGATGGGTCAGGAAGCCTAAGAT AG
rs35448518	ACGTTGGATGTCATGCAGAGGATGAGG AAG	ACGTTGGATGACACCTGAGCGAGGAGTG
rs11214796	ACGTTGGATGTACCCTGGAACACAATCC AC	ACGTTGGATGAGAGCTCAGAGGAGCAGA TG
rs1176715	ACGTTGGATGATCTCATGACCTCGTGAT CC	ACGTTGGATGAAGAAGGCATCCCCCAGG C
rs2846632	ACGTTGGATGTTGCATGGTCTTTGCAC CG	ACGTTGGATGACTCACCATACCTATCTCA C
rs10160548	ACGTTGGATGAGCAAGCCAGCTTTGGAA TC	ACGTTGGATGCCTTAATTGCTGCCCACCT G
rs34327364	ACGTTGGATGCTGGTTCATGAAGACACT CC	ACGTTGGATGTCTCAGTCCAGGACATCA AC
rs1176713	ACGTTGGATGTGGACAAGCTGCTATTCC AC	ACGTTGGATGCAGATGGACCAGAGCATA AC

Für die Multiplex-PCR wurde ein Mastermix erstellt, dem die zuvor erstellten Primersets zugegeben wurden, die Zusammensetzung ist in Tabelle 4-8 dargestellt.

Tabelle 4-8: Benötigte Reagenzien für den Multiplex-PCR-Mastermix

Reagenz (Hersteller)	Volumen je Reaktion	Hersteller
Autoklaviertes destilliertes Wasser	1,850 µl	ELGA
PCR-Puffer	0,625 µl	Qiagen
MgCl ₂ (25 mM)	0,325 µl	Qiagen
Nukleotide: dNTP Mix (25 mM)	0,100 µl	ABgene
Primer-Mix (je 500 nM)	1,000 µl	Qiagen
Hotstar taq-Polymerase 5 U/µl	0,100 µl	Qiagen

Auf eine Reaktionsplatte (*Thermo Fast 384 well plate*, ABgene) wurden 3 µl des PCR-Mastermixes und 2,5 µl (enthält 12,5 ng DNA) der zuvor erstellten DNA-Arbeitslösung pipettiert. Die Reaktionsplatten wurden zentrifugiert und mit einer Folie (*heat sealing foil*, ABgene) verschweißt. Die Platten wurden daraufhin im PCR-Block (*Thermocycler*, Applied Biosystems) nach dem *SNP Capture* Programm prozessiert, siehe Tabelle 4-9.

Tabelle 4-9: : Schritte des SNP Capture Programms

Schritt		Programm
1	Initiale Denaturierung	95 °C für 5 min
2	Denaturierung	95 °C für 20 s
3	Annealing	56 °C für 30 s
4	Elongation	72 °C für 1 min
5	Finale Elongation	72 °C für 3 min
6	Abschluss	12 °C

Nach der initialen Denaturierung wurden die Schritte 2 bis 4 in 45 Zyklen durchgeführt, gefolgt von einer finalen Elongation. Abschließend wurde die DNA bis zur Weiterverarbeitung bei 12 °C aufbewahrt.

Die initiale Denaturierung der DNA-Stränge bei 95 °C diente der Auftrennung der DNA-Doppelstränge in Einzelstränge. Dann durchlief der Reaktionsansatz folgenden Zyklus 45 Mal: Zuerst erfolgte eine erneute Denaturierung durch Erhitzung auf 95 °C für 20 s. Die darauffolgende Abkühlung auf 56 °C für 30 s führte zur Hybridisierung der Primer an die einzelsträngige Template-DNA (*Annealing*). Anschließend wurde der Ansatz für 1 min auf 72 °C, das Temperaturoptimum der Taq-Polymerase, erhitzt. Bei diesem Schritt wurden die Primer durch die Anlagerung von komplementären Basen verlängert (*Elongation*), sodass wieder doppelsträngige DNA-Abschnitte vorlagen, die der ursprünglichen Template-DNA glichen. Nach Vollendung des 45. Zyklus erfolgte bei 72 °C für 3 min die finale Elongationsphase. Durch Abkühlung des Ansatzes auf 12 °C wurde die Reaktion beendet (Oeth et al., 2005).

Dephosphorylierung der uninkorporierten Nukleotide: Um eine Störung der nachfolgenden iPLEX-Reaktion durch uninkorporierte dNTPs zu verhindern, wurden überschüssige dNTPs durch Dephosphorylierung mit dem Enzym *Shrimp Alkaline Phosphatase* (SAP) inaktiviert. Hierzu wurde ein SAP-Mastermix erstellt (Zusammensetzung siehe Tabelle 4-10). Zu jedem PCR-Reaktionsprodukt (5 µl) wurden mit dem Multimek-Pipettierroboter (Beckmann, Fullerton) 2 µl des SAP-Mastermix gegeben, gemischt und abzentrifugiert.

Der Reaktionsansatz wurde 40 min bei 37 °C im *Thermocycler* (Applied Biosystems) inkubiert. Durch Erhitzung auf 85 °C für 10 min wurde die SAP irreversibel inaktiviert. Die PCR-Produkte wurden bis zur Weiterverarbeitung bei 4 °C gelagert (Oeth et al., 2005).

Tabelle 4-10: Reagenzien des SAP-Mastermix

Reagenz	Volumen je Reaktion	Verwendungszweck	Hersteller
autoklaviertes Wasser	1,530 µl	Verdünnung	ELGA
10 × SAP-Puffer	0,170 µl	Dephosphorylierung uninkorporierter dNTPs	Sequenom
SAP-Enzym	0,300 µl		Sequenom

SAP: *Shrimp Alkaline Phosphatase*

iPLEX-Reaktion: Durch die iPLEX-Reaktion wurde für jedes Allel eines SNP ein Einzelbasenextensionsprodukt gebildet. Die eingesetzten Extensionsprimer wurden so entworfen, dass sie unmittelbar vor dem zu genotypisierenden SNP hybridisieren. Durch den Einsatz von Didesoxynukleotide (ddNTPs) wurden die Extensionsprimer um genau eine zum SNP komplementäre Base verlängert. Da ddNTPs die 3'-Hydroxylgruppe fehlt kann kein weiteres Nukleotid angehängt werden, was zum Kettenabbruch führt. Es wurden massenmodifizierte ddNTPs eingesetzt, um sie in der späteren Massenspektrometrie sauber auflösen zu können. Die Reaktion ist in Abbildung 4-1 schematisch dargestellt.

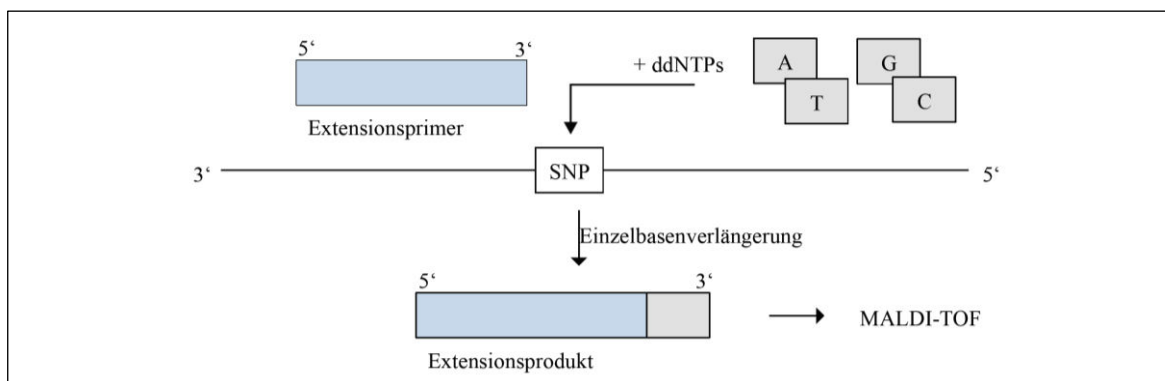


Abbildung 4-1: Prinzip iPLEX-Reaktion: Einzelbasenextension. Extensionsprimer binden direkt vor dem zu genotypisierenden SNP und werden um die zum SNP komplementäre Base verlängert.

Auch die iPLEX-Reaktion ist, wie die zuvor verwendete Multiplex-PCR, eine Multiplex-Reaktion, sodass in einem Reaktionsansatz bis zu 36 verschiedene Extensionsprimer verwendet werden können. Die verwendeten Extensionsprimer der neun untersuchten SNPs sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Tabelle 4-11: Verwendete Extensionsprimer der neun untersuchten SNPs

SNP_ID	Extensionsprimer
rs1062613	aggaAAGCTGGCCCTTGGTGGGCCTCG
rs3737457	ATGTTTTGCCTGGCCT
rs35448518	GGCTGGATACGTGAGA
rs11214796	CCACCCTCTTGAGCTGA
rs1176715	TGATCCACCTGCCTA
rs2846632	ggagTCATCTGCCCTCAGTG
rs10160548	ccccCCCAGAGCCTGCTGGA
rs34327364	GGATTTCACCTTTTCTGG
rs1176713	cTTCCACATTACCTGCT

Um in der folgenden Massenspektrometrie eine ähnliche Signalintensität aller Extensionsparameter zu erreichen, wurden die verwendeten Extensionsprimer nach ihrer Masse und Länge in Gruppen eingeteilt und ihre Konzentration proportional zu Masse erhöht. Die für die iPLEX-Reaktion benötigten Reagenzien wurden, bis auf das iPLEX-Enzym, bei Raumtemperatur aufgetaut und gemischt. Die zur iPLEX-Reaktion benötigten Reagenzien sind in Tabelle 4-12 aufgeführt.

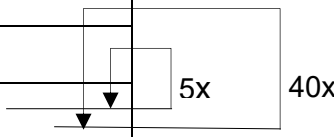
Tabelle 4-12: Reagenzien für iPLEX-Reaktion

Reagenz	Volumen je Reaktion (inkl. Überhang)	Hersteller
Bidestilliertes Wasser	0,755 µl	
Primer-Mix 7µM bis 14 µM	0,804 µl	Metabion
iPLEX Buffer Plus	0,200 µl	Sequenom
iPLEX Termination Mix	0,200 µl	Sequenom
iPLEX Enzym	0,041 µl	Sequenom

Jedem gereinigten PCR-Produkt wurden 2 µl dieser iPLEX-Lösung zugegeben, daraufhin zentrifugiert und im Thermocycler (Applied Biosystems) aufgearbeitet. Das Protokoll des Thermocyclers ist in Tabelle 4-13 aufgeführt.

Tabelle 4-13: Programm der iPLEX-Reaktion im Thermocycler

Schritt		Programm
1	Initiale Denaturierung	94 °C für 30 s
2	Denaturierung	94 °C für 5 s
3	Annealing	52 °C für 5 s
4	Elongation	80 °C für 5 s
5	Finale Elongation	72 °C für 3 min
6	Abschluss	4 °C unbegrenzt



The diagram illustrates the repetition of steps. A small box labeled '5x' encompasses steps 3 and 4. A larger box labeled '40x' encompasses steps 2, 3, and 4. Arrows indicate the flow from step 2 into the '40x' cycle and from step 4 into the '5x' cycle.

Nach der initialen Denaturierung wurden 5 Zyklen der Schritte 3 und 4 durchgeführt, anschließend 40 Zyklen der Schritte 2 bis 4, gefolgt von einer finalen Elongation. Abschließend wurde die Lösung auf 4 °C abgekühlt.

Aufgrund ihres negativ geladenen Phosphatgerüsts zeigen Nukleinsäuren eine hohe Adduktbildung mit vorhandenen Kationen. Um die folgende Massenspektrometrie-Analyse zu optimieren, wurden die iPLEX-Produkte mithilfe eines Ionenaustauschers (*Clean Resin*, Sequenom) entsalzt. Hierzu wurde jedem iPLEX Produkt 6 mg *Clean Resin* und 25 µl destilliertes Wasser zugegeben, 10 min in einem Rotor vermischt und anschließend 5 min bei 4000 rpm zentrifugiert um das *Clean Resin* am Boden abzusetzen (Oeth et al., 2005).

Messung im MALDI-TOF-Massenspektrometer: Die Messung erfolgte durch ein auf der MALDI-TOF-Massenspektrometrie basierendes Verfahren, einer Kombination aus den Verfahren Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation (MALDI) und Massenspektrometrie mit Flugzeitanalysator (engl. *time of flight*, TOF). Zur Vorbereitung wurden die Reaktionsprodukte mit Hilfe des *MassARRAY POINT Nanodispensers* (Sequenom) auf den Probenträger, Siliziumchips (SpectroCHIPS, Sequenom), übertragen. Auf diesem sind 384 Matrixpunkte für Analyten und acht Kalibrandenpunkte für Dreipunkt-Kalibranden aufgebracht. Auf die Matrixpunkte wurden je 0,5 µl der Proben sowie der Kalibrant (3 Point Calibrant, Sequenom) aufgetragen, der drei definierte Substanzen mit bekannten Massen erhält. Mit diesem wurde ein Kalibrandenspektrum erstellt, das der Kalibrierung der Analysenspektren diene. Die Chips wurden auf die SpectroTARGET Halterung (Sequenom) aufgelegt und in das Massenspektrometer (Autoflex, Burker Daltonics) geschleust. Im Massenspektrometer wurden die Analyten mittels Laserbeschuss ionisiert. Die Ionen werden im Vakuum durch ein elektrisches Feld zwischen Beschleunigungselektrode und Detektor beschleunigt und bei Auftreffen auf den Detektor in ein elektrisches Signal umgewandelt. Die Flugzeit T_f ist hierbei proportional zur Wurzel aus dem Quotienten von der Masse m und Ladung

z: $T_f \sim \sqrt{m/z}$. Ionen mit gleichem Verhältnis von Ladung zu Masse weisen somit im Idealfall auch gleiche Flugzeiten auf. Durch die Verwendung massenmodifizierter ddNTPs wurden die Ionen in ihrer Flugzeit aufgetrennt. Mithilfe des *AssayEditors* (Sequenom) wurden die Informationen zu den erwarteten Massen der Extensionsprodukte festgelegt. Im daraus errechneten Massenspektrometer zeigte jeder Peak eine errechnete Masse der ddNTPs an. Homozygote SNPs zeigten so an der für das ddNTP errechneten Masse einen hohen Peak, heterozygote an beiden ddNTP Massen kleinere Peaks. Mit der TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Sequenom) wurde der jeweilige Genotyp bestimmt.

4.6.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte mit Hilfe der Softwares IBM SPSS Statistics 19, PLINK (Purcell, 2013, Purcell et al., 2007), R v 2.13.0 (R Development CORE Team, 2011) und Haploview (Barrett et al., 2005, Haploview 4.2).

Mit dem exakten Test nach Fisher wurde die Verteilung der Allele und Genotypen auf eine Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht überprüft (engl. *Hardy-Weinberg-Equilibrium*, HWE). SNPs mit signifikanten Abweichungen wurden aus der weiteren Analyse ausgenommen, da Genotypisierungsfehler nicht ausgeschlossen werden konnten.

Mittels der multiplen linearen Regression wurde der genetische Einfluss auf den Phänotyp, den Neurotizismus-*Score* sowie die Neurotizismusfacetten-*Scores* untersucht. Dabei wurde der entsprechende Genotyp, das Alter, das Geschlecht und der Bildungsstand (gering, mittel, hoch) als Kovariablen einbezogen.

Zur Haplotyp-Analyse wurde die Haploview-Software verwendet (Barrett et al., 2005). Diese untersuchte die untersuchten SNPs auf ihr Kopplungsungleichgewicht (*linkage disequilibrium*, LD). Einbezogen wurden lediglich Haplotypen mit einer Häufigkeit > 1%.

Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt, als Trend wurden Ergebnisse mit $0,05 < p < 0,1$ Trend gewertet.

5 Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, neun Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) des HTR3A-Gens auf eine Assoziation zum Neurotizismus-Score, mit dem NEO-PI-R gemessen, zu untersuchen. Dafür wurden diese SNPs bei einer Stichprobe von 2.206 Probanden genotypisiert und auf signifikante Unterschiede in Allel- und Genotypfrequenzen sowie der Häufigkeiten der aus den neun SNPs ermittelten Haplotypen untersucht.

5.1 Stichprobenbeschreibung

Das Probandenkollektiv setzte sich aus einer per Zufall rekrutierten Stichprobe gesunder, nicht-verwandter Personen deutscher Abstammung (Eltern und Großeltern) zusammen. Die Stichprobe umfasste 2.206 Probanden mit einem Anteil von 48,37 % männlichen und 51,63 % weiblichen Probanden (Tabelle 5-1). Der Anteil der Probanden mit hoher Schulbildung lag bei 42,57 %, mit mittlerer Schulbildung bei 32,18 % und mit geringer Schulbildung bei 25,25 %, siehe Tabelle 5-1.

Tabelle 5-1: Geschlechterverteilung und Schulbildung innerhalb der Stichprobe

Geschlecht	Anzahl	Prozent (%)
männlich	1.067	48,37
weiblich	1.139	51,63
Schulbildung		
Geringe Schulbildung (Hauptschule)	557	25,25
Mittlere Schulbildung (mittlere Reife)	710	32,18
Hohe Schulbildung (Abitur)	939	42,57

Das Durchschnittsalter des Probandenkollektivs lag bei 51,87 Jahren mit einer Standardabweichung von 15,58 Jahren. Die Altersspanne der Teilnehmer reichte von 19 bis 79 Jahren.

5.2 Beschreibung der Polymorphismen des Serotonin-3A-Rezeptorgens

Lokalisation: Die neun untersuchten Einzelnukleotid-Polymorphismen liegen auf dem HTR3A-Gen auf Chromosom 11. Sechs der untersuchten SNPs sind in Introns (rs3737457, rs35448518, rs11214796, rs1176715, rs2846632, rs10160548), drei SNPs in Exons (rs1062613, rs34327364, rs1176713) lokalisiert, siehe Abbildung 5-1.

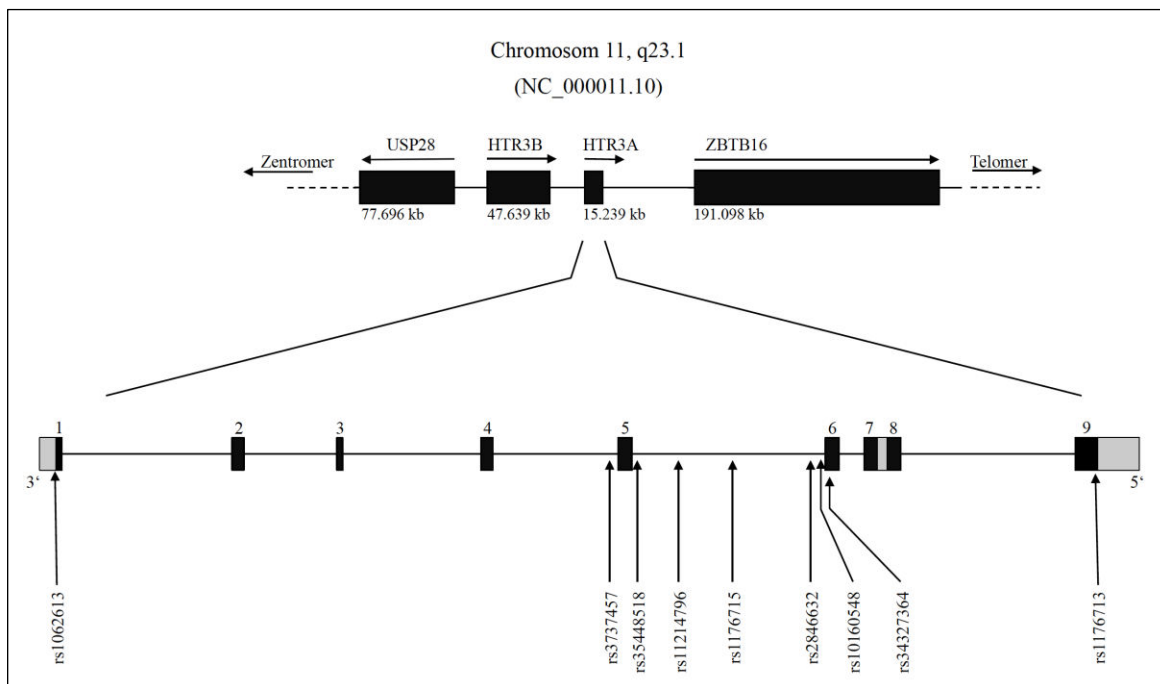


Abbildung 5-1: Position des HTR3A Gens auf Chromosom 11 und Position der untersuchten SNPs im HTR3A-Gen. Oberer Teil: Darstellung der Position des HTR3A-Gens auf dem Chromosom 11. Pfeilrichtung entspricht der Leserichtung (5' nach 3'). Unterer Teil: mRNA Struktur des HTR3A-Gens in Leserichtung. Exons als schwarze Rechtecke, Introns durch die verbindenden Linien dargestellt.

Die Position, Allele und Genotypenanzahl sind in Tabelle 5-2 zusammengefasst. Die Genotypverteilungen aller in dieser Arbeit untersuchten SNPs lagen innerhalb des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts, es zeigten sich keine signifikanten Abweichungen der beobachteten zur erwarteten Genotypverteilung, siehe Tabelle 5-2.

Ergebnisse

Tabelle 5-2: Genotypverteilung und HWE der neun SNPs des HTR3A-Gens

SNP	Position	Allele		Genotypanzahl n (%)			HWE	
		A1	A2	A1A1	A1A2	A2A2	p	F
rs1062613	113846006 (E)	T	C	128 (5,85%)	756 (34,52%)	1306 (59,63%)	0,186	0,028
rs3737457	113853699 (I)	A	G	1 (0,04%)	43 (1,95%)	2156 (98,00%)	0,203	0,035
rs35448518	113854096 (I)	C	T	21 (0,96%)	440 (20,20%)	1717 (78,83%)	0,275	- 0,026
rs11214796	113854679 (I)	C	T	113 (5,15%)	766 (34,27%)	1317 (60,58%)	0,903	0,003
rs1176715	113855406 (I)	T	C	113 (5,14%)	753 (34,27%)	1331 (60,58%)	0,622	0,010
rs2846632	113856539 (I)	A	G	7 (0,32%)	215 (9,76%)	1981 (89,92%)	0,662	0,010
rs10160548	113856681 (I)	G	T	223 (10,33%)	966 (44,74%)	970 (44,93%)	0,463	- 0,017
rs34327364	113856768 (E)	A	G	2 (0,09%)	92 (4,22%)	2087 (95,69%)	0,281	0,020
rs1176713	113860425 (E)	C	T	113 (5,13%)	763 (34,65%)	1326 (60,22%)	0,807	0,005

(E) = liegt in Exon, (I) = liegt in Intron, A1 = Minor-Allel, A2 = Major-Allel, HWE = Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, p = p-Wert, F = Inzuchtkoeffizient, n = Anzahl.

5.3 Ergebnisse der Einzel-SNP-Analyse

Die Assoziation zwischen den Neurotizismus-Scores und den neun SNPs des HTR3A-Gens wurde mittels logistischer Regression für den Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus und dessen sechs Facetten Ängstlichkeit (N1), Reizbarkeit (N2), Depression (N3), soziale Befangenheit (N4), Impulsivität (N5) und Verletzlichkeit (N6) bestimmt. Hierfür wurden aus den anhand des NEO-PI-R ermittelten Scores adjustierte Mittelwerte berechnet und in Beziehung zu der Genotypfrequenz der SNPs gesetzt. Der N-Gesamtscore reicht von + 96 bis - 96 Punkten, die Facetten-Scores reichen von + 16 bis - 16 Punkten.

5.3.1 Assoziation der SNPs mit dem Neurotizismus-Score

Von den neun untersuchten SNPs konnte für den SNP rs2846632 ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,002$) zwischen Genotyp und adjustiertem Mittelwert des Neurotizismus-Gesamtscores identifiziert werden. Dabei war der Genotyp GG mit einem niedrigeren Neurotizismus-Score assoziiert, während Heterozygote und Homozygote A-Allelträger höhere Werte erreichten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5-3 aufgeführt.

Tabelle 5-3: Adjustierte Mittelwerte und Standardabweichung des Neurotizismus-Scores der Genotypen der neun untersuchten SNPs des HTR3A-Gens

SNP	EA	Σ	Mittelwert (+/- SD) der Genotypen			RK	p-Wert	SE
			A1A1	A1A2	A2A2			
rs1062613	T	2190	-28,568 (1,077)	-28,694 (0,527)	-28,820 (0,496)	0,126	0,847	0,652
rs3737457	A	2200	-28,221 (5,384)	-28,492 (2,686)	-28,763 (0,396)	0,271	0,920	2,713
rs35448518	C	2178	-29,518 (1,651)	-29,118 (0,805)	-28,718 (0,442)	-0,400	0,657	0,902
rs11214796	C	2196	-27,904 (1,095)	-28,468 (0,533)	-29,033 (0,492)	0,564	0,393	0,661
rs1176715	T	2197	-27,768 (1,105)	-28,374 (0,539)	-28,981 (0,492)	0,606	0,362	0,665
rs2846632	A	2203	-21,361 (2,384)	-25,254 (1,178)	-29,148 (0,412)	3,894	0,002	1,241
rs10160548	G	2159	-28,241 (0,904)	-28,586 (0,448)	-28,932 (0,560)	0,346	0,567	0,604
rs34327364	A	2181	-32,654 (3,690)	-30,654 (1,836)	-28,655 (0,402)	-1,999	0,287	1,875
rs1176713	C	2202	-27,814 (1,101)	-28,414 (0,536)	-29,015 (0,492)	0,600	0,365	0,663

EA = Effekttallel, definiert als das seltenere Allel in einer Stichprobe, Σ = Anzahl Probanden, Mittelwert = adjustierter Mittelwert, RK = Regressionskoeffizient, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler (*standard error*)

5.3.2 Assoziation der SNPs mit den Neurotizismus Facetten-Scores

SNP 1 (rs1062613): Für den SNP rs1062613 konnte keine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und den Mittelwerten der Facetten-Scores ermittelt werden, siehe Tabelle 5-4.

Tabelle 5-4: Einzel-SNP-Analyse des SNP rs1062613, Assoziation von Genotyp und Facetten-Score

Facette	Mittelwert (+/- SD)			p-Wert	SE
	Genotyp TT	Genotyp TC	Genotyp CC		
Ängstlichkeit	-4,676 (0,272)	-4,872 (0,133)	-5,068 (0,125)	0,2341	0,165
Reizbarkeit	-5,501 (0,245)	-5,563 (0,120)	-5,624 (0,113)	0,678	0,149
Depression	-7,272 (0,270)	-7,192 (0,132)	-7,113 (0,124)	0,626	0,164
Soziale Befangenheit	-1,344 (0,216)	-1,538 (0,106)	-1,732 (0,099)	0,138	0,130
Impulsivität	-2,711 (0,215)	-2,556 (0,105)	-2,400 (0,099)	0,231	0,130
Verletzlichkeit	-7,063 (0,216)	-6,973 (0,106)	-6,883 (0,100)	0,491	0,131

Mittelwert = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler (*standard error*)

SNP 2 (rs3737457): Für den SNP rs3737457 konnte keine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und den Mittelwerten der Facetten-Scores ermittelt werden, siehe Tabelle 5-5.

Tabelle 5-5: Einzel-SNP-Analyse des SNP rs 3737457, Assoziation von Genotyp und Facetten-Score

Facette	Mittelwert (+/- SD)			p-Wert	SE
	Genotyp AA	Genotyp AG	Genotyp GG		
Ängstlichkeit	-5,227 (1,362)	-5,103 (0,680)	-4,980 (0,100)	0,857	0,686
Reizbarkeit	-4,587 (1,229)	-5,092 (0,613)	-5,597 (0,091)	0,415	0,619
Depression	-7,063 (1,351)	-7,107 (0,674)	-7,152 (0,099)	0,948	0,681
Soziale Befangenheit	-0,523 (1,079)	-1,087 (0,538)	-1,651 (0,079)	0,300	0,544
Impulsivität	-3,149 (1,075)	-2,806 (0,536)	-2,464 (0,079)	0,527	0,542
Verletzlichkeit	-7,672 (1,081)	-7,296 (0,539)	-6,920 (0,080)	0,490	0,545

Mittelwert = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler (*standard error*)

Ergebnisse

SNP 3 (rs35448518): Für den SNP rs35448518 konnte keine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und den Mittelwerten der Facetten-Scores ermittelt werden, siehe Tabelle 5-6.

Tabelle 5-6: Einzel-SNP-Analyse des SNP rs35448518, Assoziation von Genotyp und Facetten-Score

Facette	Mittelwert (+/- SD)			p-Wert	SE
	Genotyp CC	Genotyp CT	Genotyp TT		
Ängstlichkeit	-4,991 (0,418)	-4,992 (0,204)	-4,993 (0,112)	0,997	0,228
Reizbarkeit	-5,888 (0,377)	-5,719 (0,184)	-5,550 (0,101)	0,412	0,206
Depression	-7,418 (0,413)	-7,276 (0,201)	-7,134 (0,111)	0,529	0,225
Soziale Befangenheit	-1,741 (0,331)	-1,692 (0,161)	-1,643 (0,089)	0,786	0,181
Impulsivität	-2,367 (0,330)	-2,427 (0,161)	-2,487 (0,088)	0,738	0,180
Verletzlichkeit	-7,112 (0,332)	-7,011 (0,162)	-6,910 (0,089)	0,577	0,181

Mittelwert = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler (*standard error*)

SNP 4 (rs11214796): Für den SNP rs11214796 konnte keine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und den Mittelwerten der Facetten-Scores ermittelt werden, siehe Tabelle 5-7.

Tabelle 5-7: Einzel-SNP-Analyse des SNP rs11214796, Assoziation von Genotyp und Facetten-Score

Facette	Mittelwert (+/- SD)			p-Wert	SE
	Genotyp CC	Genotyp CT	Genotyp TT		
Ängstlichkeit	-4,728 (0,278)	-4,893 (0,135)	-5,059 (0,125)	0,324	0,168
Reizbarkeit	-5,377 (0,250)	-5,514 (0,122)	-5,651 (0,112)	0,364	0,151
Depression	-6,929 (0,276)	-7,077 (0,134)	-7,224 (0,124)	0,375	0,166
Soziale Befangenheit	-1,445 (0,219)	-1,570 (0,107)	-1,696 (0,099)	0,343	0,132
Impulsivität	-2,567 (0,220)	-2,508 (0,107)	-2,450 (0,099)	0,659	0,133
Verletzlichkeit	-6,858 (0,220)	-6,906 (0,107)	-6,954 (0,099)	0,719	0,133

Mittelwert = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler (*standard error*)

Ergebnisse

SNP 5 (rs1176715): Für den SNP rs1176715 zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und den Mittelwerten der Facetten-Scores, siehe Tabelle 5-8.

Tabelle 5-8: Einzel-SNP-Analyse des SNP rs1176715, Assoziation von Genotyp und Facetten-Score

Facette	Mittelwert (+/- SD)			p-Wert	SE
	Genotyp TT	Genotyp TC	Genotyp CC		
Ängstlichkeit	-4,726 (0,280)	-4,884 (0,136)	-5,043 (0,125)	0,346	0,168
Reizbarkeit	-5,314 (0,252)	-5,482 (0,123)	-5,651 (0,112)	0,266	0,152
Depression	-6,891 (0,278)	-7,047 (0,135)	-7,204 (0,124)	0,348	0,167
Soziale Befangenheit	-1,441 (0,222)	-1,566 (0,108)	-1,691 (0,099)	0,349	0,133
Impulsivität	-2,569 (0,220)	-2,508 (0,107)	-2,447 (0,098)	0,644	0,133
Verletzlichkeit	-6,828 (0,222)	-6,887 (0,108)	-6,946 (0,099)	0,660	0,133

Mittelwert = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler (*standard error*)

SNP 6 (rs2846632): Für den SNP rs2846632 zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und den Facetten-Scores der vier Facetten Ängstlichkeit (p=0,016), Reizbarkeit (p=0,019), Depression (p=0,001) und Verletzlichkeit (p=0,001). Der Genotyp GG zeigte in allen assoziierten Facetten die niedrigsten adjustierten Mittelwerte, der Genotyp AA die höchsten (vergleiche Tabelle 5-9). Für die Facette N4 zeigte sich ein Trend zur Assoziation mit dem Genotyp (p=0,073), wobei der Genotyp GG die niedrigsten und der Genotyp AA die höchsten Werte des adjustierten Mittelwertes zeigten, siehe Tabelle 5-9. Für die Facette Impulsivität zeigte sich keine signifikante Assoziation.

Tabelle 5-9: Einzel-SNP-Analyse des SNP rs2846632, Assoziation von Genotyp und Facetten-Score

Facette	Mittelwert (+/- SD)			p-Wert	SE
	Genotyp AA	Genotyp AG	Genotyp GG		
Ängstlichkeit	-3,541 (0,604)	-4,301 (0,298)	-5,062 (0,104)	0,016	0,314
Reizbarkeit	-4,319 (0,545)	-4,984 (0,269)	-5,649 (0,094)	0,019	0,284
Depression	-5,217 (0,599)	-6,234 (0,296)	-7,251 (0,103)	0,001	0,312
Soziale Befangenheit	-0,795 (0,479)	-1,241 (0,236)	-1,686 (0,083)	0,073	0,249
Impulsivität	-2,134 (0,477)	-2,311 (0,236)	-2,488 (0,082)	0,475	0,248
Verletzlichkeit	-5,355 (0,479)	-6,184 (0,237)	-7,012 (0,083)	0,001	0,249

Mittelwert = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler (*standard error*)

Ergebnisse

SNP 7 (rs10160548): Für den SNP rs10160548 konnte keine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und den Mittelwerten der Facetten-Scores ermittelt werden, siehe Tabelle 5-10.

Tabelle 5-10: Einzel-SNP-Analyse des SNP rs10160548, Assoziation von Genotyp und Facetten-Score

Facette	Mittelwert (+/- SD)			p-Wert	SE
	Genotyp GG	Genotyp GT	Genotyp TT		
Ängstlichkeit	-4,861 (0,228)	-4,954 (0,113)	-5,048 (0,141)	0,540	0,152
Reizbarkeit	-5,512 (0,206)	-5,559 (0,102)	-5,606 (0,128)	0,735	0,138
Depression	-7,014 (0,227)	-7,099 (0,113)	-7,184 (0,140)	0,574	0,151
Soziale Befangenheit	-1,532 (0,180)	-1,619 (0,089)	-1,706 (0,112)	0,472	0,120
Impulsivität	-2,470 (0,180)	-2,461 (0,089)	-2,452 (0,112)	0,939	0,120
Verletzlichkeit	-6,851 (0,182)	-6,894 (0,090)	-6,937 (0,112)	0,723	0,121

Mittelwert = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler (*standard error*)

SNP 8 (rs34327364): Für den SNP rs34327364 zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der Facette Verletzlichkeit und Genotyp ($p=0,032$). Der Genotyp AA zeigte die niedrigsten, der Genotyp GG die höchsten Mittelwerte, siehe Tabelle 5-11.

Tabelle 5-11: Einzel-SNP-Analyse des SNP rs34327364, Assoziation von Genotyp und Facetten-Score

Facette	Mittelwert (+/- SD)			p-Wert	SE
	Genotyp AA	Genotyp AG	Genotyp GG		
Ängstlichkeit	-5,748 (0,935)	-5,354 (0,465)	-4,959 (0,102)	0,407	0,475
Reizbarkeit	-5,580 (0,846)	-5,576 (0,421)	-5,573 (0,092)	0,993	0,430
Depression	-7,954 (0,926)	-7,541 (0,461)	-7,128 (0,101)	0,380	0,471
Soziale Befangenheit	-2,393 (0,741)	-2,010 (0,369)	-1,626 (0,081)	0,309	0,377
Impulsivität	-2,470 (0,739)	-2,474 (0,368)	-2,479 (0,080)	0,990	0,376
Verletzlichkeit	-8,508 (0,741)	-7,699 (0,369)	-6,891 (0,081)	0,032	0,376

Mittelwert = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler (*standard error*)

SNP 9 (rs1176713): Für den SNP rs1176713 konnte keine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und den Mittelwerten der Facetten-Scores ermittelt werden, siehe Tabelle 5-12.

Ergebnisse

Tabelle 5-12: Einzel-SNP-Analyse des SNP rs1176713, Assoziation von Genotyp und Facetten-Score

Facette	Mittelwert (+/- SD)			p-Wert	SE
	Genotyp CC	Genotyp CT	Genotyp TT		
Ängstlichkeit	-4,735 (0,279)	-4,892 (0,136)	-5,049 (0,125)	0,350	0,168
Reizbarkeit	-5,349 (0,252)	-5,497 (0,122)	-5,645 (0,113)	0,330	0,152
Depression	-6,891 (0,278)	-7,057 (0,135)	-7,224 (0,124)	0,317	0,167
Soziale Befangenheit	-1,450 (0,220)	-1,572 (0,107)	-1,693 (0,099)	0,361	0,133
Impulsivität	-2,551 (0,220)	-2,499 (0,107)	-2,447 (0,098)	0,695	0,133
Verletzlichkeit	-6,838 (0,221)	-6,898 (0,108)	-6,957 (0,099)	0,653	0,132

Mittelwert = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler (*standard error*)

Zusammenfassung signifikanter Ergebnisse der Einzel-SNP-Analyse

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Genotyp und adjustiertem Mittelwert des Neurotizismus-Gesamtscores konnte für den SNP rs2846632 festgestellt werden ($p=0,002$). Abbildung 5-2 stellt die p-Werte aller untersuchten SNPs graphisch dar, Abbildung 5-3 die adjustierten Mittelwerte des signifikanten SNPs rs2846632 für die drei Genotypen.

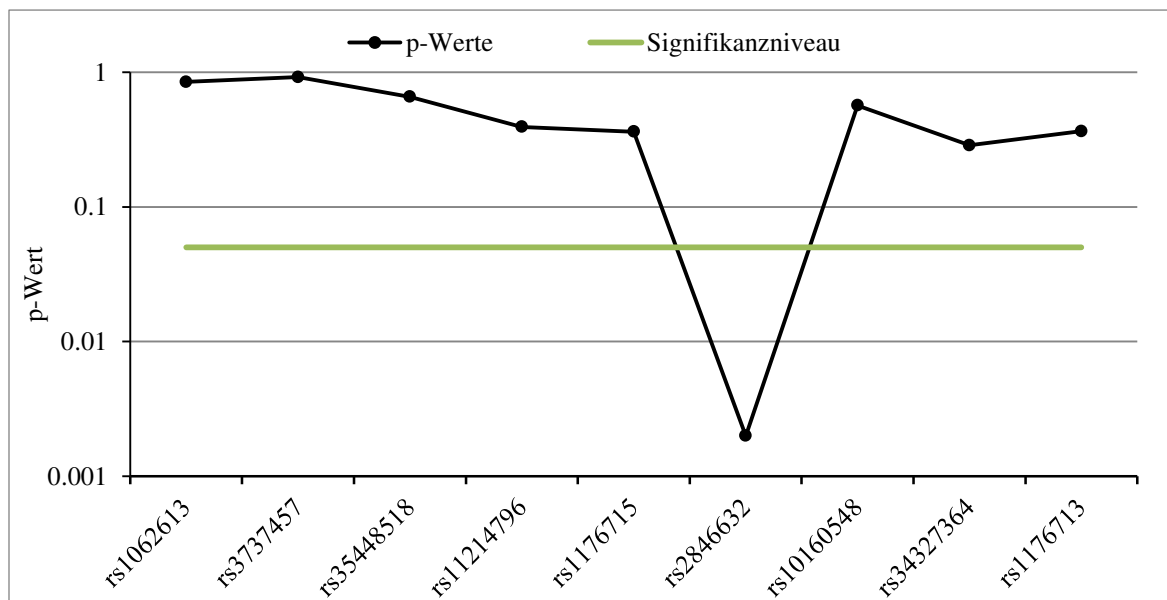


Abbildung 5-2: Assoziation der Genotypverteilung mit dem Phänotyp Neurotizismus. Auf der x-Achse sind die untersuchten SNPs entsprechend ihrer Reihenfolge auf dem Gen in 5' - 3'-Richtung, auf der y-Achse sind die jeweiligen p-Werte logarithmisch aufgetragen. Mit einer Grünen Linie bei $p=0,05$ ist das Signifikanzniveau markiert.

Ergebnisse

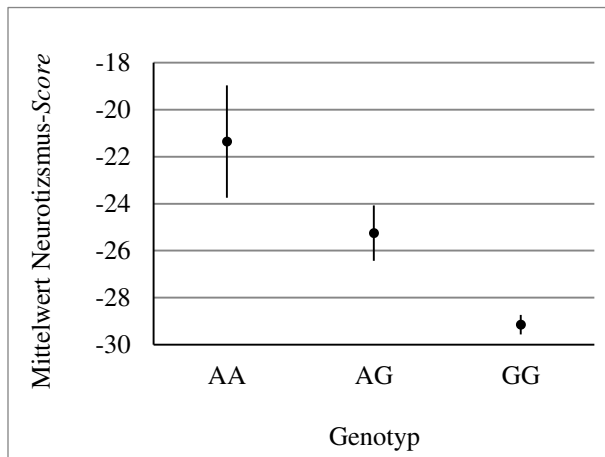


Abbildung 5-3: Abbildung der adjustierten Mittelwerte mit Standardfehler des SNPs rs2846632 und des Neurotizismus-Scores. Auf der x-Achse sind die Genotypen, auf der y-Achse die adjustierten Mittelwerte aufgetragen. Der Genotyp GG weist den niedrigsten, der Genotyp AA den höchsten adjustierten Mittelwert auf.

Zu den Neurotizismus-Facetten fanden sich für den SNP rs2846632 auch signifikante Zusammenhänge zu 4 der 6 Facetten: Ängstlichkeit (N1) ($p=0,016$), Reizbarkeit (N2) ($p=0,019$), Depression (N3) ($p=0,001$) und Verletzlichkeit (N6) ($p=0,001$). Zu einer weiteren Facette, Soziale Befangenheit (N4), ergab sich ein Trend ($p=0,073$), siehe Abbildung 5-4. Für alle signifikant assoziierten Facetten ergab sich der niedrigste Mittelwert der Facetten-Scores für Probanden mit dem Genotyp GG, der höchste Mittelwert ergab sich für den Genotyp AA, siehe Abbildung 5-5.

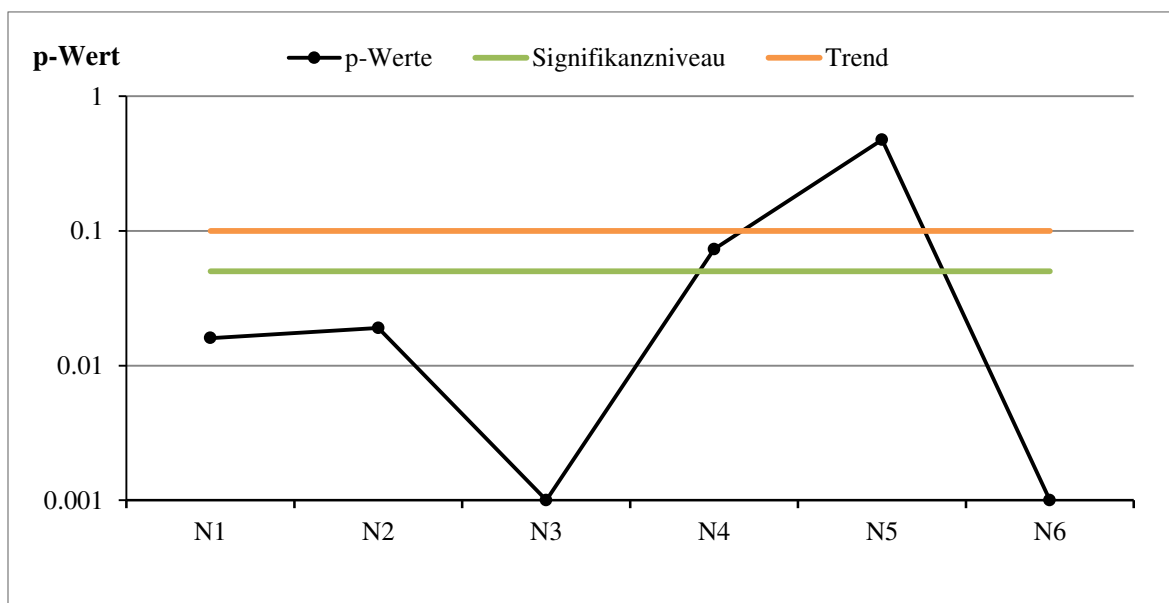


Abbildung 5-4: Assoziation des SNPs rs2846632 mit den Neurotizismus-Facetten-Scores. Auf der x-Achse sind die Facetten des Faktors Neurotizismus aufgetragen (N1= Ängstlichkeit, N2 = Reizbarkeit, N3 = Depression, N4 = Soziale Befangenheit, N5 = Impulsivität, N6 =Verletzlichkeit). Auf der y-Achse ist der jeweiligen Facetten p-Wert logarithmisch aufgetragen. Das Signifikanzniveau 0,05 ist mit einer grünen, das Trendniveau 0,1 mit einer orangenen Linie gekennzeichnet. Bis auf die Facette Impulsivität (N5) ist die Genotypenverteilung mit allen Neurotizismus-Facetten-Scores assoziiert, wobei die vier Facetten N1, N2, N3 und N6 p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus, die Facette Soziale Befangenheit (N4) einen p-Wert im Trendbereich zeigte.

Ergebnisse

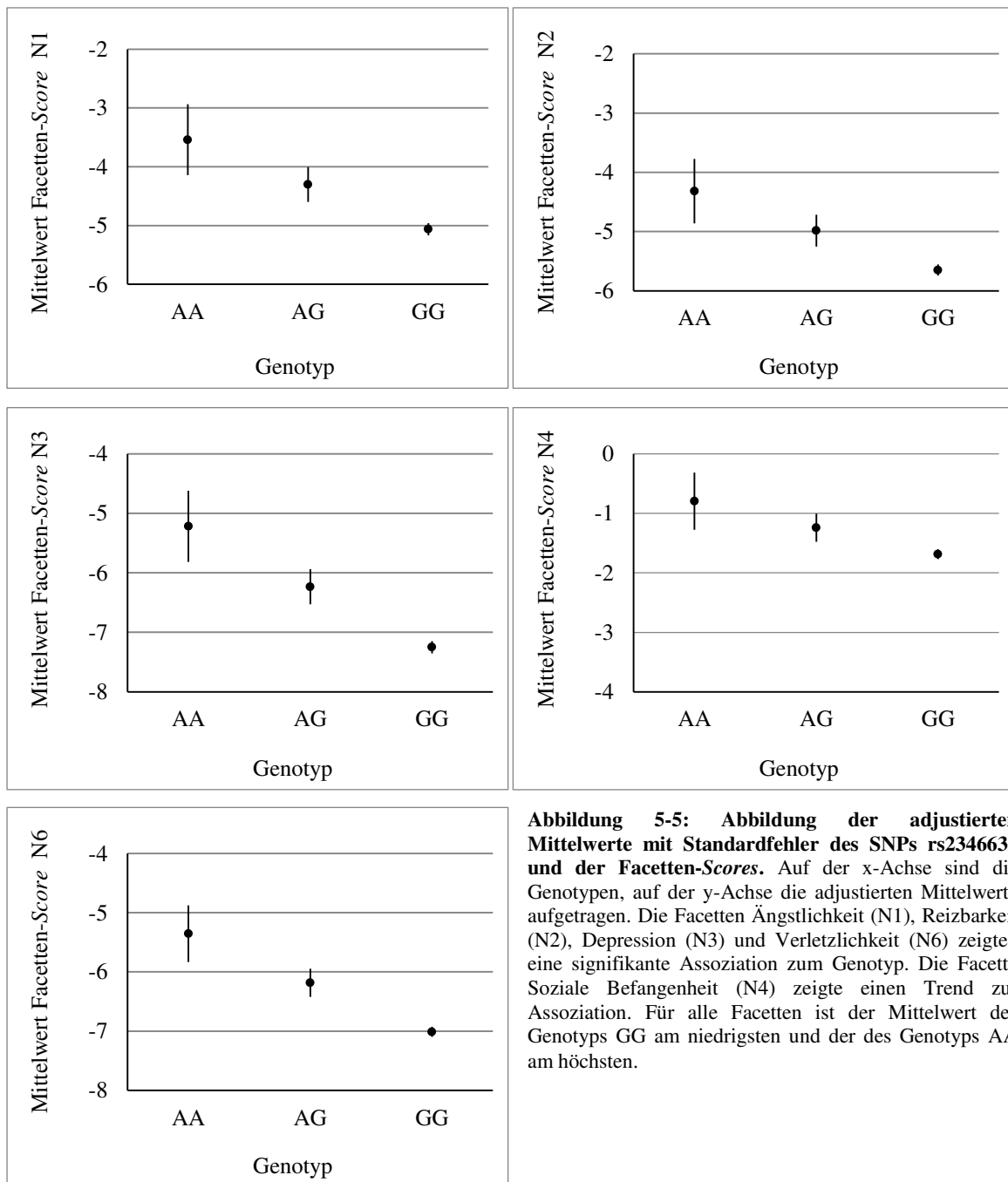


Abbildung 5-5: Abbildung der adjustierten Mittelwerte mit Standardfehler des SNPs rs2346632 und der Facetten-Scores. Auf der x-Achse sind die Genotypen, auf der y-Achse die adjustierten Mittelwerte aufgetragen. Die Facetten Ängstlichkeit (N1), Reizbarkeit (N2), Depression (N3) und Verletzlichkeit (N6) zeigten eine signifikante Assoziation zum Genotyp. Die Facette Soziale Befangenheit (N4) zeigte einen Trend zur Assoziation. Für alle Facetten ist der Mittelwert des Genotyps GG am niedrigsten und der des Genotyps AA am höchsten.

Ergebnisse

Für den SNP rs34327364 zeigte sich eine signifikante Assoziation zum Facetten-Scores der Facette Verletzlichkeit ($p=0,032$), siehe Abbildung 5-6. Hierbei ergaben sich für den Genotyp AA die niedrigsten Mittelwerte, für den Genotyp GG die höchsten Mittelwerte, siehe Abbildung 5-7.

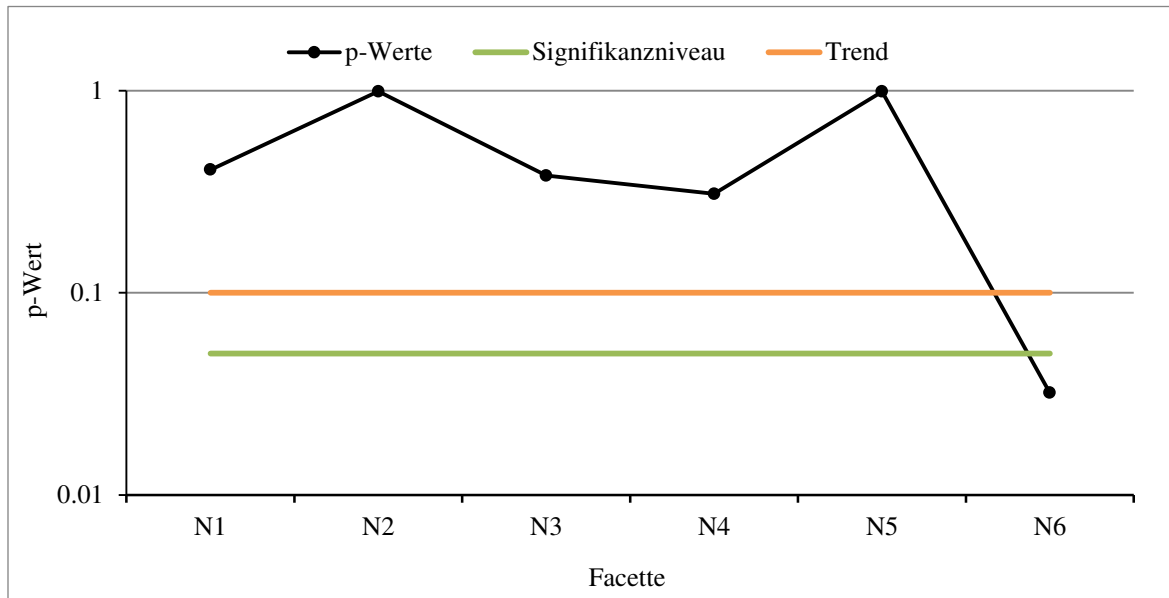


Abbildung 5-6: Assoziation des SNPs rs34327364 mit den Neurotizismus-Facetten-Scores Auf der x-Achse sind die Facetten des Faktors Neurotizismus aufgetragen (N1= Ängstlichkeit, N2 = Reizbarkeit, N3 = Depression, N4 = Soziale Befangenheit, N5 = Impulsivität, N6 =Verletzlichkeit). Auf der y-Achse ist der p-Wert der jeweiligen Facette logarithmisch aufgetragen. Das Signifikanzniveau 0,05 ist mit einer grünen, das Trendniveau 0,1 mit einer orangenen Linie gekennzeichnet. Für den Facette-Score Verletzlichkeit (N6) zeigte sich ein p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus.

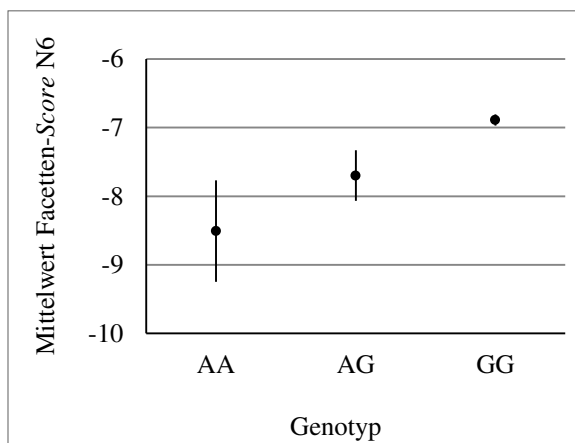


Abbildung 5-7: Abbildung der adjustierten Mittelwerte mit Standardfehler der signifikanten Facetten-Scores Verletzlichkeit (N6) des SNPs rs34327364. Auf der x-Achse sind die Genotypen, auf der y-Achse die adjustierten Mittelwerte aufgetragen.

5.3.3 Ergebnisse der Haplotypanalyse

Die Wahrscheinlichkeit einer gemeinsamen Vererbung zweier Allele steigt proportional mit deren Nähe zueinander, da die Wahrscheinlichkeit eines *crossing-overs* in der Meiose zwischen nahe beieinander liegenden Loci sehr gering ist. Diese nicht-zufällige Assoziation von Allelen an verschiedenen Loci wird als Kopplungsungleichgewicht (*linkage disequilibrium*, LD) bezeichnet. Zwei Loci stehen also im LD zueinander, wenn ihr gemeinsames Auftreten häufiger oder weniger häufig ist als die erwartete Häufigkeit, wenn sie unabhängig voneinander wären. Liegen zwei Allele im LD, kann durch die Kenntnis über das eine Allel indirekt auch auf das andere Allel geschlossen werden. Ein Block von Loci, die zusammen vererbt werden, nennt man Haplotyp.

Die neun untersuchten SNPs wurden mit Hilfe der Haploview Software (Barrett et al., 2005) auf ihr Kopplungsungleichgewicht untersucht. Es konnte ein Haplotypenblock identifiziert werden, der sieben der neun untersuchten SNPs enthält. Die in diesem Block enthaltenen SNPs rs3737457, rs35448518, rs11214796, rs1176715, rs2846632, rs10160548 und rs1176713 stehen untereinander im Kopplungsungleichgewicht. In der Stichprobe waren folgende vier Haplotypen vertreten: GTTCGTT, GTCTGGC, GCTCGGT und GTCTAGC.

Die Haplotypanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Haplotypblock und dem Neurotizismus-*Gesamtscore* (globaler sim. p-Wert=0,019). Dabei trat der Haplotyp GTCTAGC signifikant häufiger bei Personen mit hohen Neurotizismus-*Scores* auf (*Score*=3,028; p=0,003). Auch zu drei der sechs Facette-*Scores* zeigten sich signifikante Zusammenhänge in der Haplotypenanalyse. Dabei sind die Facetten-*Scores* der Facetten (N2) Reizbarkeit (globaler sim. p-Wert=0,046), (N3) Depression (globaler sim. p-Wert=0,010) und (N6) Verletzlichkeit (globaler sim. p-Wert=0,037) signifikant mit dem Haplotyp assoziiert. Dabei trat auch hier der Haplotyp GTCTAGC in diesen drei Facetten signifikant häufiger bei Personen mit hohen Facetten-*Scores* auf (N2: *Score*=2,296, p=0,022, N3: *Score*=3,195, p=0,0003, N6: *Score*=3,109, p=0,0018). Träger des Haplotyp GTCTAGC zeigten außerdem in den zwei Facetten (N1) Ängstlichkeit (*Score*=1,930, p=0,065) und (N4) soziale Befangenheit (*Score*=1,593, p=0,097) einen Trend zu hohen Werten in der Facette (N1). In Tabelle 5-13 sind die Ergebnisse der Haplotypanalyse dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 5-13: Assoziation der Haplotypen mit dem Neurotizismus-Score und den Facetten-Scores

Facette	SNP-ID	rs3737457, rs35448518, rs11214796, rs1176715, rs2846632, rs10160548, rs1176713			
	Haplotyp	GTTCGTT	GTCTGGC	GCTCGGT	GTCTAGC
	Frequenz	0,672	0,160	0,107	0,049
N	Score	-0,898	-0,513	-0,686	3,028
	sim. p-Wert	0,373	0,605	0,505	0,0030
	globaler sim. p-Wert	0,019			
N1	Score	-0,829	-0,033	-0,312	1,930
	sim. p-Wert	0,407	0,969	0,782	0,0650
	globaler sim. p-Wert	0,391			
N2	Score	-0,604	-0,236	-1,088	2,296
	sim. p-Wert	0,527	0,808	0,287	0,0220
	globaler sim. p-Wert	0,046			
N3	Score	-0,898	-0,681	-0,725	3,195
	sim. p-Wert	0,367	0,495	0,478	0,0003
	globaler sim. p-Wert	0,010			
N4	Score	-0,932	-0,136	-0,240	1,593
	sim. p-Wert	0,363	0,884	0,823	0,0970
	globaler sim. p-Wert	0,190			
N6	Score	-0,449	-0,829	-0,595	3,109
	sim. p-Wert	0,662	0,401	0,558	0,0018
	globaler sim. p-Wert	0,037			

sim = simuliert. Signifikante Assoziation durch grüne Felder gekennzeichnet (p<0,05); Trend durch orangene Felder gekennzeichnet (0,05<p<0,1).

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Assoziationsstudie wurde der Zusammenhang zwischen Polymorphismen des HTR3A-Gens und Neurotizismuswerten, die mittels der Selbstberichtform des revidierten NEO-Persönlichkeitsinventars (NEO-PI-R) erhoben wurden, an 2.206 gesunden Probanden untersucht. Von neun untersuchten SNPs zeigten zwei eine signifikante Assoziation. Für den SNP rs2846632 konnte ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,002$) zwischen Genotyp und adjustiertem Mittelwert des Neurotizismus-*Gesamtscores* festgestellt werden sowie zu folgenden vier der insgesamt sechs Facetten: Ängstlichkeit (N1) ($p=0,016$), Reizbarkeit (N2) ($p=0,019$), Depression (N3) ($p=0,001$) und Verletzlichkeit (N6) ($p=0,001$). Zu einer weiteren Facette, Soziale Befangenheit (N4), ergab sich ein Trend zur Assoziation ($p=0,073$). Sowohl für den Neurotizismus-*Gesamtscore* als auch für alle signifikant assoziierten Facetten ergab sich der höchste Mittelwert für homozygote A-Allelträger, für homozygote G-Allelträger ergab sich der niedrigste Mittelwert und für heterozygote AG-Allelträger ein dazwischenliegender Mittelwert. Weiterhin zeigte sich für den SNP rs34327364 eine signifikante Assoziation ($p=0,032$) zwischen Genotyp und der Facette Verletzlichkeit (N6), jedoch keine Assoziation zum Neurotizismus-*Gesamtscore*. In dieser Facette ergab sich bei homozygoten G-Allelträgern der höchste, bei homozygoten A-Allelträgern der niedrigste adjustierte Mittelwert. Die weiteren sieben untersuchten SNPs rs1062613, rs3737457, rs35448518, rs11214796, rs1176715, rs10160548 und rs1176713 zeigten keine signifikanten Assoziationen.

In der Haplotypanalyse konnte ein Haplotypenblock mit sieben der neun untersuchten SNPs identifiziert werden (rs3737457, rs35448518, rs11214796, rs1176715, rs2846632, rs10160548 und rs1176713). In der untersuchten Stichprobe waren vier Haplotypen vertreten. Der Haplotyp GTCTAGC trat signifikant häufiger bei Personen mit hohem Neurotizismus-*Gesamtscore* ($p=0,003$) sowie hohen Facetten-*Scores* in den Facetten Reizbarkeit (N2) ($p=0,022$), Depression (N3) ($p=0,0003$) und Verletzlichkeit (N6) ($p=0,0018$) auf. Zu den Facetten Ängstlichkeit (N1) ($p=0,065$) und soziale Befangenheit (N4) ($p=0,097$) zeigte sich zudem ein Trend zu hohen Facetten-*Scores*. A-Allelträger des SNPs rs2846632 sind in diesem Haplotypenblock enthalten. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Einzel-SNP-Analyse zeigte sich das A-Allel mit hohen *Scores* assoziiert.

Die Haplotypenanalyse bestätigt somit die Ergebnisse der Einzel-SNP-Analyse. Der SNP rs34327364, der in der Einzel-SNP- Analyse eine Assoziation zu Verletzlichkeit (N6) zeigte, ist nicht im Haplotyp beinhaltet.

6.2 Diskussion der Methoden

6.2.1 Zusammensetzung und Auswahl der Stichprobe

Die untersuchte Stichprobe umfasste 2.206 Probanden. Die Probandenrekrutierung erfolgte ohne Vorauswahl durch randomisiert versandte Einladungen an Bewohner der Stadt München. Interessierte Personen wurden anhand eines Screeningverfahrens auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Vergleich zur deutschen Bevölkerung war der Anteil an Personen mit hoher Schulbildung im Probandenkollektiv höher (Statistisches-Bundesamt, 2014b). Dies könnte durch ein größeres Interesse dieser Gruppe an wissenschaftlichen Fragestellungen im Vergleich zu Personen mit einer niedrigeren Schulbildung erklärt werden. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Teilnehmern ist repräsentativ für die deutsche Bevölkerung (Statistisches-Bundesamt, 2014c), das Durchschnittsalter der Stichprobe liegt mit 51,87 Jahren etwas über dem Durchschnitt der deutschen Bevölkerung (Statistisches-Bundesamt, 2014a). Demographische Variablen wirken sich auf die Persönlichkeitsausprägung aus. Die Variablen Alter und Geschlecht beeinflussen die Neurotizismusausprägung: Die Ausprägung ist bei Frauen meist stärker als bei Männern und nimmt mit höherem Alter meist ab. Der Bildungsgrad hat nur auf den Faktor Offenheit für Erfahrung sowie dessen Facetten Auswirkungen. In der Auswertung des NEO-PI-R wurden Alter, Geschlecht und Schulbildung anhand der genormten Auswertungsbögen als Variablen berücksichtigt (Costa & McCrae, 1992, Ostendorf & Angleitner, 2004).

Der Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus wird zudem auch durch neuropsychologische Erkrankungen beeinflusst (Ostendorf & Angleitner, 2004). Mit einem mehrstufigen Screening sollten entsprechende Erkrankungen der Probanden oder ihrer Blutsverwandten bis dritten Grades erfasst werden. Auffällige Ergebnisse führten zum Studienausschluss. Auch Probanden mit kognitiven Einschränkungen (IQ < 60, ermittelt mit dem HAWIE-R) oder Anzeichen einer dementiellen Entwicklung im MMST wurden ausgeschlossen.

Alle Schritte des Screenings wurden mit standardisierten und etablierten Verfahren durchgeführt, um subjektive Einflüsse möglichst gering zu halten. Die Mitarbeiter wurden nach standardisierten Vorgaben in die Testverfahren eingeführt. Zusätzlich wurden

Durchführung und Ergebnisse der Tests regelmäßig von der Studienleitung evaluiert, um individuelle Unterschiede zu überprüfen.

Trotz der Anonymisierung aller Patientendaten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass unvollständige Angaben zur eigenen Krankheitsgeschichte oder der von Verwandten gemacht wurden. Dies könnte entweder durch eine Unwissenheit der Probanden oder die Stigmatisierung von psychischen Erkrankungen in der Gesellschaft bedingt sein.

6.2.2 Das revidierte NEO-Persönlichkeitsinventar

Im Anschluss an das Screeningverfahren und die Durchführung des klinischen Interviews bearbeiteten die Probanden die Selbstberichtform des NEO-PI-R. Das NEO-PI-R ist ein Persönlichkeitsstrukturtest zur Erfassung der Persönlichkeitsfaktoren des Fünf-Faktoren-Modells sowie deren Facetten und ist im klinischen Alltag und in der Forschung ein etabliertes Verfahren zur Persönlichkeitserfassung. Die fünf Faktoren und insgesamt 30 Facetten ermöglichen eine umfassende und zugleich detaillierte Darstellung der Persönlichkeit (Ostendorf & Angleitner, 2004).

Die Gesamtbearbeitungszeit aller Fragebögen betrug ca. drei Stunden. Um einer nachlassenden Motivation und Konzentration während der Bearbeitung entgegenzuwirken wurde den Probanden der Fragebogen des NEO-PI-R zur Bearbeitung nach Hause mitgegeben und dann ausgefüllt zurückgesendet. Im Test-Manual wird eine komfortable Testumgebung, die frei von Ablenkung ist, empfohlen (Ostendorf & Angleitner, 2004). Durch die Bearbeitung zu Hause fand die Testdurchführung nicht unter kontrollierten, standardisierten Bedingungen statt. Andererseits konnte der Fragebogen so in vertrautem Umfeld bearbeitet werden. Dies könnte, im Vergleich zum klinischen Umfeld, das Gefühl der Anonymität verstärken, da keine Interaktion mit oder Beobachtung durch den Untersucher stattfindet. Eine dem Fragebogen vorangestellte kurze Anleitung ermöglicht die eigenständige Bearbeitung. Der Durchführende soll zu 240 Aussagen anhand einer Werteskala von „völlig unzutreffend“ bis „völlig zutreffend“ Stellung nehmen. Es handelt sich um eine subjektive Beurteilung durch den Probanden. Drei Kontrollfragen, bei denen der Proband die Richtigkeit, Ehrlichkeit und Vollständigkeit der Antworten angeben soll, dienen der Validitätsprüfung. Wiesen diese Kontrollfragen auf ein unkorrektes Ausfüllen hin oder fehlten mehr als 25 Antworten wurde der Fragebogen, wie im Manual angegeben, nicht ausgewertet (Ostendorf & Angleitner, 2004). Durch den im Vorfeld durchgeführten

HAWIE-R und MMST konnten starke kognitive Beeinträchtigungen der Probanden, die eine sachgemäße Durchführung beeinträchtigen, ausgeschlossen werden.

Das NEO-PI-R ist das anerkannteste Persönlichkeitsinventar zur Abbildung der *Big Five* (John et al., 2008). Die Übereinstimmung über verschiedene Sprachen und Kulturen hinweg (De Raad et al., 1992, Goldberg, 1990, Hrebickova et al., 1995, Ostendorf, 1989, Shmelyov & Pokhil'ko, 1993, Szarota, 1996) weist auf die Universalität des NEO-PI-R hin und stellt daher für die vorliegende Fragestellung ein adäquates Erhebungsinstrument dar.

6.2.3 Allel- und Genotypfrequenz

Eine Fehlerquelle in Assoziationsstudien können Populationsstratifikationen sein, d.h. unterschiedliche Allel- und Genotypfrequenzen in unterschiedlichen Subgruppen einer Population. Mit homogenen Stichproben kann dies vermieden werden (Böddker & Ziegler, 2000). Um ein ethnisch einheitliches Probandenkollektiv zu generieren, wurden ausschließlich Probanden deutscher Abstammung (Eltern und Großeltern) eingeschlossen. Die Probanden wurden detailliert zu ihrer Abstammung befragt, sodass eine Beeinflussung durch populationsbedingte Effekte fast gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Zum Vergleich der Allel- und Genotypfrequenz mit unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen können Daten des „*1000-Genomes-Project*“ herangezogen werden, dem größten öffentlichen Katalog zu menschlichen Variationen und Genotypen. Ziel des Projekts ist die Erstellung eines vollständigen Kataloges genetischer Variationen. Hierfür wurden die Genome von 2.504 Individuen aus 26 Subpopulationen untersucht (The Genomes Project, 2015). In Tabelle 6-1, S.77 sind die Genotyp- und Allelfrequenzen der beiden SNPs, die in dieser Studie signifikante Ergebnisse zeigten, in verschiedenen Populationen aufgezeigt. Beide SNPs zeigen in der Allel- und Genotypfrequenz am ehesten eine Übereinstimmung mit der europäischen Gesamtgruppe des *1000-Genomes-Projects*, in die folgende fünf Subpopulationen eingehen: Einwohner Utahs mit europäischen Vorfahren (CEU), Briten in England und Schottland (GBR), Toskaner in Italien (TSI), Finnen in Finnland (FIN) und Iberer in Spanien (IBS).

Diskussion

Tabelle 6-1: Allel- und Genotypfrequenzen der SNPs rs2846632 und rs34327364. Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu Ergebnissen des „1000-Genomes-Project“ (EMBL-EBI, 2015)

	SNP rs2846632					SNP rs34327364				
Population	Allelfrequenz		Genotypfrequenz			Allelfrequenz		Genotypfrequenz		
	A	G	AA	AG	GG	A	G	AA	AG	GG
Ergebnisse dieser Arbeit	0,052	0,948	0,0032	0,0976	0,8992	0,022	0,978	0,00009	0,0422	0,9569
Europäer insgesamt	0,051	0,949	0,004	0,093	0,903	0,011	0,989	-	0,0233	0,9767
CEU	0,081	0,919	0,010	0,141	0,848	0,015	0,985	-	0,030	0,970
FIN	0,060	0,940	-	0,121	0,879	-	1,0	-	-	1,0
GBR	0,060	0,940	-	0,121	0,879	0,033	0,9677	-	0,066	0,934
IBS	0,037	0,963	0,009	0,056	0,935	0,005	0,995	-	0,009	0,991
TSI	0,019	0,981	-	0,037	0,963	0,005	0,995	-	0,009	0,991
Ost-Asiaten	0,002	0,998	-	0,004	-	-	1,0	-	-	1,0
Süd-Asiaten	0,044	0,956	0,002	0,084	0,914	-	1,0	-	-	1,0
Afrikaner	0,004	0,996	-	0,008	-	0,001	0,999	-	0,002	0,998
gemischte Amerikaner	0,030	0,970	-	0,061	-	0,001	0,999	-	0,003	0,997

CEU: Einwohner in Utah mit europäischen Vorfahren, GBR: Briten in England und Schottland, TSI: Toskaner in Italien, FIN: Finnen in Finnland, IBS: Iberer in Spanien

Im Vergleich zu anderen Ethnizitäten variiert die Minor-Allelfrequenz des SNP rs2846632 stark zwischen den Populationen Europäer (0.051) und Afrikaner (0.004) und Ostasiaten (0.02). Auch die Frequenz des SNP rs34327364 variiert zwischen den unterschiedlichen Ethnizitäten. Bei der Gruppe Ost- und Süd-Asiaten liegt das Minor-A-Allel unter der Nachweisgrenze, der Genotyp AA konnte in keiner der Populationen des *1000-Genomes-Projects* nachgewiesen werden. Die Übereinstimmung der Allel- und Genotypfrequenz mit der europäischen Gruppe spricht für die Validität der Ergebnisse dieser Arbeit und einer Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit jenen anderer kaukasischer Stichproben.

6.3 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

Diese Assoziationsstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen Polymorphismen des HTR3A-Gens und der Neurotizismusaussprägung. Die individuelle Neurotizismusaussprägung ist durch das NEO-PI-R standardisiert messbar. Der Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus gibt die generelle Tendenz zu negativen Emotionen und emotionaler Instabilität wieder (Ostendorf & Angleitner, 2004). Eine neurotizistische Persönlichkeit ist mit einer Vielzahl an psychischen Erkrankungen assoziiert (Bienvenu et al., 2001, Hettema et al., 2006, Kotov et al., 2010, Samuel & Widiger, 2008). Durch die Korrelation mit unterschiedlichen Erkrankungen ist Neurotizismus ein psychologischer Risikofaktor mit signifikanter Bedeutung für das Gesundheitswesen (Lahey, 2009).

In Zwillings- und Adoptionsstudien zeigte sich eine Heritabilität der Neurotizismusaussprägung von 40% bis 60% (Distel et al., 2009, van den Berg et al., 2014) und eine SNP-basierte Heritabilität zwischen 11,9% (Lo et al., 2017) und 15% (Smith et al., 2016). Studien zur Identifikation von Kandidatengenien lieferten uneinheitliche und meist nicht replizierbare Ergebnisse (de Moor et al., 2015). Assoziationsstudien lassen einen Einfluss des serotonergen Systems vermuten: Es zeigten sich signifikante Assoziationen der Neurotizismusaussprägung mit SNPs im Serotonintransporter 5-HTT (Greenberg et al., 2000, Lesch et al., 1996, Sen et al., 2004), sowie mit SNPs der Serotoninrezeptoren 5-HT₁ (Strobel et al., 2003) und 5-HT₃ (Melke et al., 2003a, Mizuta et al., 2008) und mit am Serotoninmetabolismus beteiligter Enzyme wie der Monoaminoxidase A (Eley et al., 2003) und Tryptophanhydrolase 2 (Gutknecht et al., 2007). Über welche Mechanismen das serotonerge System die Neurotizismusaussprägung beeinflusst ist nicht bekannt. Möglich wäre ein direkter oder indirekter Einfluss, z.B. durch eine Interaktion mit anderen Neurotransmittersystemen oder am Stoffwechsel beteiligten Enzymen. Funktionelle Studien deuten darauf hin, dass der Zusammenhang auf einer Übererregbarkeit der Amygdala bzw. einer verminderten Konnektivität zu übergeordneten inhibitorischen Strukturen beruht (Pezawas et al., 2005, Stein et al., 2007, Westlye et al., 2011).

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob SNPs des HTR3A-Gens die individuelle Neurotizismusaussprägung beeinflussen. Das HTR3A-Gen codiert die Rezeptoruntereinheit 5-HT_{3A} (5-HT_{3A}-RU) des Serotoninrezeptors 5-HT₃. Bisher sind fünf unterschiedliche 5-HT₃-Rezeptoruntereinheiten (5-HT₃-RU) bekannt. Ein Rezeptor besteht aus fünf Untereinheiten, ein funktioneller 5-HT₃-R ist entweder homomer aus

5-HT_{3A}-Untereinheiten oder heteromer aus einer anderen Untereinheit in Koexpression mit 5-HT_{3A} zusammengesetzt (Dubin et al., 1999, Holbrook et al., 2009, Niesler et al., 2007). Der 5-HT₃-Rezeptor übt im ZNS einen modulierenden Einfluss auf alle Neurotransmittersysteme aus (Barnes et al., 2009). In tierexperimentellen Studien zeigten 5-HT₃-Antagonisten (Setrone) durch eine Blockierung der limbischen Übererregbarkeit einen anxiolytischen Effekt (Rajkumar & Mahesh, 2010), auch klinische Pilotstudien bestätigten den anxiolytischen Effekt durch Setrone (Hewlett et al., 2003, Lecrubier et al., 1993). HTR3A *knock-out*-Mäuse belegten den Einfluss der 5-HT_{3A}-RU auf ängstliche und depressive Verhaltensweisen (Kelley et al., 2003, Martin et al., 2017). Funktionelle Studien lassen einen regulatorischen Einfluss der 5-HT_{3A}-Rezeptoruntereinheit auf die Amygdalaaktivität vermuten (Iidaka et al., 2005). Für den SNP rs1062613 im HTR3A-Gen konnte bereits eine Assoziation zum Neurotizismus-Score im NEO-PI-R identifiziert werden (Mizuta et al., 2008). Zusammenfassend scheint insbesondere das serotonerge System einen Einfluss auf die Neurotizismusausprägung auszuüben. Ein SNP im HTR3A-Gen zeigte eine Assoziation zur individuellen Neurotizismusausprägung. Auch durch seinen Einfluss auf ängstliches und depressives Verhalten ist das HTR3A-Gen ein interessantes Kandidatengen in der Untersuchung von Neurotizismus.

Durch die Erforschung der genetischen Architektur des Persönlichkeitsfaktors Neurotizismus können auch Kandidatengene für Phobischen Schwankschwindel (PPV) aufgedeckt werden. PPV ist ein häufiges Krankheitsbild, das Betroffene stark beeinträchtigt (Brandt, 1996, Brandt et al., 2013). Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist nicht bekannt, eine ängstliche, neurotizistische Persönlichkeit ist jedoch ein prädisponierender Faktor (Godemann et al., 2005, Staab, 2012, Staab et al., 2014). Im Vergleich zu anderen Schwindelpatienten haben PPV-Patienten höhere Werte in der Neurotizismus-Facette Ängstlichkeit (N1) des NEO-PI-R (Staab et al., 2014). Indirekt stehen Neurotizismus und PPV über die gemeinsamen Komorbiditäten Depression und Angststörung in Zusammenhang (Best et al., 2009, Kotov et al., 2010, Warninghoff et al., 2009). Durch diese direkten und indirekten Zusammenhänge stellt Neurotizismus einen interessanten Phänotyp zur Erforschung von Kandidatengenen des PPV dar.

6.3.1 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auf einen genetischen Einfluss durch Polymorphismen im HTR3A-Gen auf die individuelle Neurotizismusausprägung hin. In der Einzel-SNP-Analyse konnte eine signifikante Assoziation zu zwei SNPs nachgewiesen werden.

Der SNP rs2846632 zeigte eine signifikante Assoziation zum adjustierten Mittelwert des Faktors Neurotizismus sowie zu vier der sechs Neurotizismus-Facetten - Ängstlichkeit (N1), Reizbarkeit (N2), Depression (N3) und Verletzlichkeit (N6). Zu einer weiteren Facette, Soziale Befangenheit (N4), ergab sich ein Trend. Hierbei erzielten homozygote A-Allelträger sowohl im *Gesamtscore* als auch in den Facetten-*Scores* signifikant höhere Mittelwerte, homozygote G-Allelträger die niedrigsten und heterozygote AG-Allelträger dazwischenliegende Mittelwerte. AA-Allelträger weisen somit die stärkste und GG-Allelträger die schwächste Neurotizismusaussprägung auf. Daraus folgend sind AA-Allelträger emotional instabilere Personen, die zum Erleben negativer Emotionen neigen. GG-Allelträger sind im Vergleich ausgeglichener und emotional stabiler. Eine neurotizistische Persönlichkeit erhöht die Wahrscheinlichkeit an einer Depression oder Angststörung zu erkranken (Xia et al., 2011), Individuen mit hohen Werten der Facette Ängstlichkeit haben außerdem eine höhere Wahrscheinlichkeit, spezifische Ängste oder generalisierte Angststörungen zu entwickeln (Costa & McCrae, 1992). Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass AA-Allelträger ein höheres Risiko haben an einer Depression oder Angststörung zu erkranken als AG- oder GG-Allelträger. Ein hoher Ängstlichkeits-Facetten-*Score* stellt zudem einen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung des PPV dar (Staab, 2012, Staab et al., 2014). Als weitere Hypothese habe AA-Allelträger somit nach einem auslösenden Schwindel-Ereignis ein höheres Risiko an PPV zu erkranken.

Der SNP rs34327364 zeigte eine signifikante Assoziation zu den adjustierten Mittelwerten der Facette Verletzlichkeit (N6). Homozygote G-Allelträger zeigten den höchsten Facetten-Mittelwert, Homozygote A-Allelträger den geringsten. GG-Allelträger sind demnach anfälliger für Stress und geraten in belastenden Situationen schnell in Abhängigkeit, Verzweiflung und Panik. AA-Allelträger hingegen sind stressresistenter und nehmen sich selbst als fähig war mit Stresssituationen umzugehen. Da sich PPV sekundär nach belastenden Situationen manifestieren kann, könnte auch dieser Genotyp die Wahrscheinlichkeit erhöhen an PPV zu erkranken. GG-Allelträger, die anfälliger für Stress sind, könnten demnach ein höheres Risiko haben, einen PPV zu entwickeln.

In der Haplotypanalyse fand sich ein Haplotypenblock mit sieben der neun untersuchten SNPs, die untereinander im Kopplungsungleichgewicht (*linkage disequilibrium*, LD) stehen. Träger des Haplotyps GTCTAGC zeigten signifikant höhere Werte im Neurotizismus-*Gesamtscore* und in den drei Facetten-*Scores* (N2) Reizbarkeit, (N3) Depression und (N6) Verletzlichkeit. Zu den Facetten (N1) Ängstlichkeit und (N4) soziale

Befangenheit zeigte der Haplotyp einen Trend zu höheren *Scores*. In diesem Haplotypblock sind A-Allelträger des SNPs rs2846632 enthalten. Die Ergebnisse der Haplotypanalyse stimmen im *Gesamtscore* und in den Facetten N2, N3 und N6 mit den Ergebnissen der Einzel-SNP Analyse des SNP rs2846632 überein. Hingegen fand sich in der Einzel-SNP-Analyse keine Assoziation zur Facette N4, in der Haplotypanalyse jedoch eine signifikante Assoziation. Die Facette N1 zeigte in der Haplotypanalyse einen Trend, in der Einzel-SNP Analyse hingegen eine signifikante Assoziation. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Einzel-SNP-Analyse und der Haplotypanalyse eine übereinstimmende Assoziation von A-Allelträgern des SNP rs2846632 mit hohen Neurotizismus-*Scores*. Der SNP rs34327364, der in der Einzel-SNP Analyse eine Assoziation zu N6 zeigte, ist nicht im Haplotypblock beinhaltet.

6.3.2 Diskussion der Ergebnisse

Bisher durchgeführte GWAS konnten keine Assoziation von Neurotizismus und dem HTR3A-Gen identifizieren. Einige Assoziationsstudien untersuchten den Zusammenhang von SNPs des HTR3A-Gens und Neurotizismus sowie assoziierten Phänotypen. Die meisten diesbezüglichen Daten wurden in Pilotstudien erhoben und bisher nicht repliziert. In verschiedenen Studien zeigte der SNP rs1062613 der 5'UTR des HTR3A-Gens eine Assoziation zu unterschiedlichen mit Neurotizismus in Verbindung stehenden Phänotypen. In dieser Arbeit zeigte sich keine Assoziation von Neurotizismus und dem SNP rs1062613.

In einer Studie mit gesunden schwedischen Frauen zeigten homozygote Minorallelträger (TT) signifikant niedrigere *Harm Avoidance* (HA)-*Scores* des Temperament- und Charakter-Inventars (TCI) (Melke et al., 2003b). Die Faktoren HA des TCI und Neurotizismus des NEO-PI-R korrelieren stark positiv miteinander (De Fruyt et al., 2000). Mizuta et al. konnten das Ergebnis bestätigen: CC-Allelträger zeigten höhere HA-*Scores* als TC-Allelträger. Zudem fanden sie eine Assoziation mit den Neurotizismus-*Scores* des NEO-FFI. Auch hier zeigten C-Allelträger eine stärkere Neurotizismusaussprägung als T-Allelträger (Mizuta et al., 2008). In dieser Arbeit konnte die Assoziation von Neurotizismus und dem SNP rs1062613 nicht bestätigt werden. Grund hierfür könnte eine geschlechtsspezifische Beeinflussung des Phänotyps sein: Melke et al. untersuchten ausschließlich Frauen, das Probandenkollektiv dieser Arbeit umfasst Männer und Frauen.

Eine weitere Studie konnte eine Assoziation des Minor-T-Allels des SNP rs1062613 zur bipolar affektiven Störung nachweisen, funktionell zeigte sich bei Vorhandensein des

Minorallels eine erhöhte Translationsrate des Gens (Niesler et al., 2001). Eine multizentrische Replikationsstudie konnte diese Assoziation lediglich in einer polnischen Subpopulation, jedoch nicht in der europäischen Gesamtgruppe bestätigen. Im Gegensatz zur Pilotstudie, bei der sich das Minor-T-Allel zu bipolarer Störung assoziiert zeigte, trat in der Subpopulation das C-Allel häufiger bei bipolarer Störung auf. Die retrospektive Teststärke-Kalkulation impliziert, dass die europäische Gesamtstichprobe zu klein war, um auch geringe Effekte ermitteln zu können (Hammer et al., 2012). Die bipolar affektive Störung ist mit einem hohen Neurotizismus-Score assoziiert (Barnett et al., 2011), daher scheint auch ein Einfluss des SNPs auf Neurotizismus wahrscheinlich. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestärken diese Hypothese jedoch nicht. Bei widersprüchlichen Ergebnissen der Pilot- und Replikationsstudie ist auch die Assoziation des SNPs mit bipolar affektiver Störung fraglich und bleibt in weiteren Studien zu untersuchen. Möglicherweise liegen den Phänotypen Neurotizismus und bipolarer Störung trotz einer starken Assoziation zueinander unterschiedliche biologische Mechanismen zugrunde.

Funktionell zeigte der SNP rs1062613 eine modulierende Wirkung auf die Amygdalaaktivität: bei homozygoten Major-Allelträgern (CC) wurden höhere Amygdala- und Präfrontalcortex-Aktivitäten nachgewiesen. Außerdem fand sich eine negative Korrelation der Amygdalaaktivität mit dem HA-Score des TCI (Iidaka et al., 2005). In einer Radioliganden-Bindungsstudie wiesen transfektierte HEK293-Zellen bei Vorhandensein des Minor-T-Allels eine erhöhte 5-HT_{3A}-Oberflächenexpression auf (Kapeller et al., 2008). Trotz der Assoziationen zu verschiedenen, mit Neurotizismus assoziierten Phänotypen und dem funktionellem Einfluss des SNPs auf Gentranslation und Amygdalaaktivität konnte diese Arbeit die Hypothese, dass dieser SNP auch Neurotizismus beeinflusst, nicht bestätigen.

Sieben der neun in dieser Arbeit untersuchten SNPs zeigten keine Assoziation zu den erhobenen Neurotizismus-Scores. Auch in den bisher durchgeführten GWAS zu Neurotizismus fand sich für diese keine Assoziation.

Die funktionelle Relevanz der SNPs rs2846632 und rs34327364, die in dieser Arbeit eine signifikante Assoziation zeigten, wurde bisher noch nicht erforscht. Im Folgenden wird daher diskutiert über welche Mechanismen diese SNPs einen Einfluss auf den Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus nehmen könnten.

Rs2846632 liegt im 5. Intron des HTR3A-Gens und führt zum Austausch der Nukleinbasen Adenin (A) und Guanin (G) (A=Minor-Allel, G=Major-Allel). Der SNP liegt im nicht-codierenden Bereich und wirkt sich damit nicht auf die Aminosäuresequenz des Genprodukts aus. Bisher liegen keine funktionellen Studien zu diesem SNP vor. Möglich wäre, dass der SNP indirekt, über ein Kopplungsungleichgewicht mit einem funktionellen Polymorphismus, Einfluss auf das Genprodukt nimmt. Ferner können intronische SNPs auch die Genexpression beeinflussen, z.B. indem das Spleißen der mRNA beeinflusst wird und Spleißvarianten entstehen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass HTR3A-Spleißvarianten die Funktionalität des Rezeptors beeinflussen (Bruss et al., 2000, Holbrook et al., 2009). Die Erforschung der Funktionalität von Introns, sowie des SNPs rs2846632 sind nötig, um die Ergebnisse der vorliegenden Studie zu interpretieren.

Rs34327364 liegt im 6. Exon des HTR3A-Gens und führt zum Austausch der Nukleinbasen Adenin (A) und Guanin (G) (A=Minor-Allel, G=Major-Allel). Dies führt jedoch nicht zum Aminosäureaustausch im Protein, da beide Allele für die Aminosäure Leucin codieren. Für einige SNPs des codierenden Bereichs des HTR3A-Gens konnte eine Beeinträchtigung der Rezeptorexpression und -funktion nachgewiesen werden (Krzywkowski et al., 2007). Bisher wurde der SNP rs34327364 diesbezüglich nicht untersucht. Da er im codierenden Bereich liegt und in dieser Studie eine Assoziation zeigt, wäre es möglich, dass er über eine solche Beeinträchtigung seine Einflüsse auf den Phänotyp ausübt. Dies bleibt jedoch in weiteren Studien zu untersuchen.

Veränderungen der 5-HT_{3A}-Rezeptoruntereinheit könnten zu einer veränderten Zusammensetzung des 5-HTR₃ aus den Untereinheiten 5-HTR_{3A-E} führen. Funktionell führt dies zu einer veränderten Rezeptorfunktion und Oberflächenexpression (Dubin et al., 1999, Holbrook et al., 2009, Niesler et al., 2007). Auch Ligandenbindung, Signaltransduktion und Rezeptorsensitivität könnten hierdurch beeinflusst werden. Funktionelle Veränderungen des 5-HTR₃ wiederum könnten vielfältige Einflüsse haben: Iidaka et al. konnten bereits nachweisen, dass eine veränderte 5-HTR_{3A}-Rezeptoruntereinheit zu einer veränderten Amygdalaaktivität führt (Iidaka et al., 2005). Dies wäre auch für SNPs des HTR3A-Gens möglich, die zu einer strukturellen Veränderung der 5-HTR_{3A}-Rezeptoruntereinheit führen. Als Autorezeptor beeinflusst der 5-HTR₃ das serotonerge System, über Interneurone auch andere wichtige Neurotransmittersysteme (Barnes et al., 2009, van Hooft & Vijverberg, 2000). Modulationen der unterschiedlichen Neurotransmittersysteme können vielfältige funktionelle Auswirkungen haben.

6.4 Abschließende Beurteilung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte die Hypothese, dass Neurotizismus durch das serotonerge System beeinflusst und dieser Effekt teilweise durch das HTR3A-Gen vermittelt wird, unterstützt werden. Es wurde eine Assoziation der SNPs rs2846632 und rs34327364 des HTR3A-Gens mit den Neurotizismus-Scores des NEO-PI-R nachgewiesen. Dabei scheint besonders der SNP rs2846632 von Relevanz, da sich sowohl eine Assoziation zum Gesamt-Score als auch zu vier der insgesamt sechs Facetten-Scores zeigte sowie ein Trend zu einer fünften Facette. Diese Ergebnisse werden durch die Haplotypenanalyse bestätigt. Der SNP rs34327364 zeigte eine Assoziation mit einem Facetten-Score, jedoch nicht mit dem Gesamt-Score. Diese Ergebnisse sind als erste Hinweise zu betrachten, die in weiteren Studien untersucht und repliziert werden müssen. Die Funktion der untersuchten Polymorphismen ist bisher nicht bekannt. Eine Auswirkung auf die Rezeptorexpression oder -funktion wäre denkbar, auch dies muss jedoch in weiteren Studien untersucht werden.

Die Erforschung genetischer Faktoren, die mit Persönlichkeitsfaktoren assoziiert sind, ist aufgrund der Komplexität der biologischen Pathways, die Genotyp und Phänotyp verbinden, schwierig. Bisherigen Forschungsergebnissen zufolge scheint die individuelle Neurotizismusaussprägung am ehesten polygen vererbt, wobei dem serotonergen System eine zentrale Rolle zukommt. Die Erforschung der genetischen Grundlage einer neurotizistischen Persönlichkeit ist von großer Bedeutung, da Neurotizismus einen prädisponierenden Faktor für vielfältige Erkrankungen darstellt und daher einen erheblichen Effekt auf das Gesundheitssystem hat. Die dem Persönlichkeitsfaktor Neurotizismus zugrundeliegenden genetischen Faktoren können auch genetische Risikofaktoren für assoziierte Erkrankungen darstellen. Durch die Erforschung der genetischen Faktoren könnten daher auch biologische Mechanismen assoziierter Erkrankungen wie z.B. PPV, Angststörung und Depression ergründet werden.

Aufgrund des modulatorischen Einflusses des 5-HT₃-Rezeptors auf unterschiedliche Neurotransmittersysteme, die alle an neurotizistischer Persönlichkeit beteiligt scheinen, ist das HTR3A-Gen als Kandidatengen für Neurotizismus geeignet. In weiteren Studien sollte die explizite Rolle des HTR3A-Gens auf die individuelle Neurotizismusaussprägung untersucht werden. Hierfür wäre die weitere Erforschung der Rezeptorfunktion hilfreich. Aufgrund der vielfältigen Funktionen des Neurotransmitters Serotonin sowie der

modulatorischen Wirkung des 5-HT₃ auf verschiedene Neurotransmittersysteme sollten sich künftige Untersuchungen nicht nur auf Neurotizismus beschränken, sondern auch weitere Persönlichkeitsmerkmale in die Fragestellung einbeziehen. Auch die funktionelle Auswirkung der signifikant assoziierten SNPs auf Rezeptorexpression und -funktion sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Im Bezug auf Phobischen Schwankschwindel (PPV) sollte dessen Pathophysiologie weiter erforscht werden. In vielen Studien zeigte sich eine Prädisposition durch eine ängstliche Persönlichkeit, insbesondere zeigten PPV-Patienten in einer Studie höhere Neurotizismus-*Scores* im NEO-PI-R als Patienten mit anderen Schwindelerkrankungen. Dieses sollte in weiteren Studien repliziert werden. Bisherige Forschungsergebnisse lassen jedoch darauf schließen, dass eine hohe Neurotizismusausprägung zur Entwicklung eines PPV prädisponiert. Neurotizismus und PPV haben direkte und indirekte Zusammenhänge, sodass Neurotizismus einen interessanten Phänotyp zur Erforschung von Kandidatengen des PPV darstellt. Das HTR3A-Gen scheint auf die individuelle Neurotizismusausprägung Einfluss zu nehmen und eignet sich daher auch als Kandidatengen für PPV. In Bezug auf diese Arbeit lässt sich die Hypothese aufstellen, dass Individuen mit jenen Genotypen der SNPs rs2846632 und rs34327364, die mit einem höheren Neurotizismus-*Score* assoziiert sind, auch eine größere Wahrscheinlichkeit haben, einen PPV zu entwickeln. Um diese Hypothesen zu untersuchen, sollte in weiteren Studien die Allel- oder Genotypfrequenz der an PPV erkrankten Individuen im Vergleich zu Gesunden untersucht werden.

Basierend auf den zugrundeliegenden genetischen Variationen können in Zukunft verbesserte Präventions- und Therapiemöglichkeiten erforscht werden. Um der Entwicklung eines PPV vorzubeugen, wäre es denkbar, Patienten mit vestibulären Erkrankungen auf ein Risikoprofil zu untersuchen. Bei einer neurotizistischen Persönlichkeitsstruktur könnte durch eine psychologische Betreuung mit frühzeitiger psychoedukativer Aufklärung und Desensibilisierung durch Exposition einer Chronifizierung entgegengewirkt werden. Bei bereits bestehendem PPV könnten spezifisch an die 5-HT_{3A}-Rezeptoruntereinheit bindende Agenzien eine neue Pharmakotherapie darstellen.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
5-HT	Serotonin
5-HTR ₃	5-HT ₃ -Rezeptor, Serotoninrezeptor 3
AS	Aminosäuren
BAS	Bipolar affektive Störung
BPPV	Benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel (engl. <i>benign peripheral paroxysmal Vertigo</i>)
CSD	Chronischer subjektiver Schwindel (engl. <i>chronic subjective dizziness</i>)
ddNTPs	Didesoxynukleotide
dNTPs	Desoxyribonukleosidtriphosphate
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition</i>
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition</i>
engl.	Englisch
ER	Endosomales Reticulum
FFM	Fünf-Faktoren-Modell
FHAM	<i>Family History Assessment Module</i>
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GHCl	Guanidiniumhydrochlorid
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HA	Schadensvermeidung (engl. <i>harm avoidance</i>)
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest
HTR3A-Gen	Serotonin-3A-Rezeptorgen
HWE	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (engl. <i>hardy-weinberg-equilibrium</i>)
LD	Kopplungsungleichgewicht (engl. <i>linkage disequilibrium</i>)
LEBI	Leipziger Ergebnis- und Belastungsinventar
LGICs	Ligandengesteuerte Ionenkanäle
MAF	Minor-Allelfrequenz
MMST	Mini-Mental-Status-Test
N	Neurotizismus
NEO-PI-R	Revidiertes NEO Persönlichkeitsinventar
PCR	Polymerase-Kettenreaktion

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
PPPD	<i>persistent postural-perceptual dizziness</i>
PPV	Phobischer Schwankschwindel (engl. <i>phobic postural vertigo</i>)
PVS	Peripher vestibuläre Syndrome
RU	Rezeptoruntereinheit
rpm	Umdrehungen pro Minute (engl. <i>revolutions per minute</i>)
RSFC	Funktionelle Konnektivität im Ruhezustand (engl. <i>resting-state functional connectivity</i>)
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (engl. <i>standard error</i>)
SKID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus (engl. <i>single nucleotide polymorphism</i>)
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (engl. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i>).
TCI	Temperament und Charakter Inventar
UTR	Untranslatierter Bereich (engl. <i>untranslated region</i>)
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVS	Zentrale vestibuläre Syndrome

8 Literaturverzeichnis

Abi-Dargham, A., Laruelle, M., Wong, D. T., Robertson, D. W., Weinberger, D. R. and Kleinman, J. E. (1993). "Pharmacological and regional characterization of [3H]LY278584 binding sites in human brain." *J Neurochem* 60(2): 730-737.

Absalom, N. L., Schofield, P. R. and Lewis, T. M. (2009). "Pore structure of the Cys-loop ligand-gated ion channels." *Neurochem Res* 34(10): 1805-1815.

Akimova, E., Lanzenberger, R. and Kasper, S. (2009). "The Serotonin-1A Receptor in Anxiety Disorders." *Biol Psychiatry* 66(7): 627-635.

Alaerts, M., Ceulemans, S., Forero, D., Moens, L. N., De Zutter, S., Heyrman, L., Lenaerts, A. S., Norrback, K. F., Goossens, D., De Rijk, P., Nilsson, L. G., Adolfsson, R. and Del-Favero, J. (2009). "Detailed analysis of the serotonin transporter gene (SLC6A4) shows no association with bipolar disorder in the Northern Swedish population." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150b(4): 585-592.

Alex, K. D. and Pehek, E. A. (2007). "Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission." *Pharmacol Ther* 113(2): 296-320.

Allport, G. W. (1961). "Pattern and growth in personality." Oxford, England, Holt, Reinhart & Winston.

Allport, G. W. and Odbert, H. S. (1936). "Trait-names: A psycho-lexical study." *Psychol Monogr* 47(1): i.

Apparsundaram, S., Stockdale, D. J., Henningsen, R. A., Milla, M. E. and Martin, R. S. (2008). "Antidepressants targeting the serotonin reuptake transporter act via a competitive mechanism." *J Pharmacol Exp Ther* 327(3): 982-990.

Asendorpf, J. B. and Neyer, F. J. (2012). "Psychologie der Persönlichkeit, Springer-Verlag.

Balestri, M., Calati, R., Serretti, A. and De Ronchi, D. (2014). "Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature." *Int Clin Psychopharmacol* 29(1): 1-15.

Barnes, J. M., Barnes, N. M., Costall, B., Ironside, J. W. and Naylor, R. J. (1989). "Identification and characterisation of 5-hydroxytryptamine 3 recognition sites in human brain tissue." *J Neurochem* 53(6): 1787-1793.

Barnes, N. M., Hales, T. G., Lummis, S. C. R. and Peters, J. A. (2009). "The 5-HT₃ receptor – the relationship between structure and function." *Neuropharmacology* 56(1): 273-284.

Barnett, J. H., Huang, J., Perlis, R. H., Young, M. M., Rosenbaum, J. F., Nierenberg, A. A., Sachs, G., Nimgaonkar, V. L., Miklowitz, D. J. and Smoller, J. W. (2011). "Personality and bipolar disorder: dissecting state and trait associations between mood and personality." *Psychol Med* 41(08): 1593-1604.

Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J. and Daly, M. J. (2005). "Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps." *Bioinformatics* 21(2): 263-265.

Baysal, B. E., Willett-Brozick, J. E., Badner, J. A., Corona, W., Ferrell, R. E., Nimgaonkar, V. L. and Detera-Wadleigh, S. D. (2002). "A mannosyltransferase gene at 11q23 is

disrupted by a translocation breakpoint that co-segregates with bipolar affective disorder in a small family." *Neurogenetics* 4(1): 43-53.

Belelli, D., Balcerek, J. M., Hope, A. G., Peters, J. A., Lambert, J. J. and Blackburn, T. P. (1995). "Cloning and functional expression of a human 5-hydroxytryptamine type 3AS receptor subunit." *Mol Pharmacol* 48(6): 1054-1062.

Berger, M., Gray, J. A. and Roth, B. L. (2009). "The expanded biology of serotonin." *Annu Rev Med* 60: 355-366.

Berth, H. and Goldschmidt, S. (2006). "Testinformation." *Diagnostica*.

Best, C., Eckhardt-Henn, A., Tschan, R. and Dieterich, M. (2009). "Psychiatric morbidity and comorbidity in different vestibular vertigo syndromes. Results of a prospective longitudinal study over one year." *J Neurol* 256(1): 58-65.

Bienvenu, O. J., Brown, C., Samuels, J. F., Liang, K. Y., Costa, P. T., Eaton, W. W. and Nestadt, G. (2001). "Normal personality traits and comorbidity among phobic, panic and major depressive disorders." *Psychiatry Res* 102(1): 73-85.

Bienvenu, O. J., Samuels, J. F., Costa, P. T., Reti, I. M., Eaton, W. W. and Nestadt, G. (2004). "Anxiety and depressive disorders and the five-factor model of personality: a higher- and lower-order personality trait investigation in a community sample." *Depress Anxiety* 20(2): 92-97.

Bisdorff, A. R., Staab, J. P. and Newman-Toker, D. E. (2015). "Overview of the International Classification of Vestibular Disorders." *Neurol Clin* 33(3): 541-550.

Bittar, R. S. M. and von Söhlen Lins, E. M. D. (2015). "Clinical characteristics of patients with persistent postural-perceptual dizziness." *Braz J Otorhinolaryngol* 81(3): 276-282.

Bloom, F. E. and Morales, M. (1998). "The central 5-HT₃ receptor in CNS disorders." *Neurochem Res* 23(5): 653-659.

Böddeker, I. and Ziegler, A. (2000). "Assoziations-und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengenen." *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 125(25/26): 810-815.

Boess, F. G., Beroukhim, R. and Martin, I. L. (1995). "Ultrastructure of the 5-Hydroxytryptamine₃ Receptor." *J Neurochem* 64(3): 1401-1405.

Bonhaus, D. W., Bach, C., DeSouza, A., Salazar, F. H., Matsuoka, B. D., Zuppan, P., Chan, H. W. and Eglen, R. M. (1995). "The pharmacology and distribution of human 5-hydroxytryptamine_{2B} (5-HT_{2B}) receptor gene products: comparison with 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors." *Br J Pharmacol* 115(4): 622-628.

Borg, J. (2008). "Molecular imaging of the 5-HT(1A) receptor in relation to human cognition." *Behav Brain Res* 195(1): 103-111.

Bouchard, T. J. and McGue, M. (2003). "Genetic and environmental influences on human psychological differences." *J Neurobiol* 54(1): 4-45.

Boyd, G. W., Low, P., Dunlop, J. I., Robertson, L. A., Vardy, A., Lambert, J. J., Peters, J. A. and Connolly, C. N. (2002). "Assembly and cell surface expression of homomeric and heteromeric 5-HT₃ receptors: the role of oligomerization and chaperone proteins." *Mol Cell Neurosci* 21(1): 38-50.

- Brady, C. A., Dover, T. J., Massoura, A. N., Princiville, A. P., Hope, A. G. and Barnes, N. M. (2007). "Identification of 5-HT_{3A} and 5-HT_{3B} receptor subunits in human hippocampus." *Neuropharmacology* 52(5): 1284-1290.
- Brandt, T. (1996). "Phobic Postural Vertigo." *Neurology* 46(6): 1515-1519.
- Brandt, T. and Daroff, R. B. (1980). "The multisensory physiological and pathological vertigo syndromes." *Ann Neurol* 7(3): 195-203.
- Brandt, T. and Dieterich, M. (1986). "Phobischer Attacken-Schwankschwindel, ein neues Syndrom?" *Münch Med Wochenschr* 128: 247-250.
- Brandt, T., Dieterich, M., Eckhardt-Henn, A., Hamann, K. F., Lempert, T., W., P. and Strupp, M. (2012). "Schwindel-Diagnose, S1 Leitlinie." Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Brandt, T., Dieterich, M. and Strupp, M. (2013). "Vertigo - Leitsymptom Schwindel." Berlin-Heidelberg, Springer Verlag.
- Bronstein, A. M. (1995). "Visual vertigo syndrome: clinical and posturography findings." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59(5): 472-476.
- Bruss, M., Barann, M., Hayer-Zillgen, M., Eucker, T., Gothert, M. and Bonisch, H. (2000). "Modified 5-HT_{3A} receptor function by co-expression of alternatively spliced human 5-HT_{3A} receptor isoforms." *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 362(4-5): 392-401.
- Buften, K. E., Steward, L. J., Barber, P. C. and Barnes, N. M. (1993). "Distribution and characterization of the [3H]granisetron-labelled 5-HT₃ receptor in the human forebrain." *Neuropharmacology* 32(12): 1325-1331.
- Buss, A. H. and Plomin, R. (1975). "A temperament theory of personality development, Wiley-Interscience.
- Carlisle, J. B. and Stevenson, C. A. (2006). "Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting." *Cochrane Database Syst Rev*(3): Cd004125.
- Carpenter, M. G., Frank, J. S., Adkin, A. L., Paton, A. and Allum, J. H. J. (2004). "Influence of Postural Anxiety on Postural Reactions to Multi-Directional Surface Rotations." *J Neurophysiol* 92(6): 3255-3265.
- Cattell, R. B. (1946). "Description and measurement of personality." Oxford, England, World Book Company.
- Cattell, R. B., Eber, H. W. and Tatsuoka, M. M. (1970). "Handbook for the sixteen personality factor questionnaire (16 PF)." Champaign, Illionis, Institute for Personality and Ability Testing.
- Charnay, Y. and Leger, L. (2010). "Brain serotonergic circuitries." *Dialogues Clin Neurosci* 12(4): 471-487.
- Cheng, A., Bollan, K. A., Greenwood, S. M., Irving, A. J. and Connolly, C. N. (2007). "Differential Subcellular Localization of RIC-3 Isoforms and Their Role in Determining 5-HT₃ Receptor Composition." *J Biol Chem* 282(36): 26158-26166.
- Ciranna, L. (2006). "Serotonin as a Modulator of Glutamate- and GABA-Mediated Neurotransmission: Implications in Physiological Functions and in Pathology." *Curr Neuropharmacol* 4(2): 101-114.

- Clark, C. T., Weissbach, H. and Udenfriend, S. (1954). "5-Hydroxytryptophan decarboxylase: preparation and properties." *J Biol Chem* 210(1): 139-148.
- Costa, P. T., Jr. and McCrae, R. R. (1976). "Age differences in personality structure: A cluster analytic approach." *Br J Psychiatry* 31: 564-570.
- Costa, P. T., Jr. and McCrae, R. R. (1978). "Objective personality assessment." *The clinical psychology of aging* M. Storandt, Siegler, I. C., Elias, M. F. New York, Plenum Press: 119-143.
- Costa, P. T., Jr. and McCrae, R. R. (1980). "Still stable after all these years: Personality as a key to some issues in adulthood and old age." *Life span development and behavior*. P. B. P. B. Baltes and O. G. Brim, Jr. New York, Academic Press. 3: 65-102.
- Costa, P. T., Jr. and McCrae, R. R. (1985). "The NEO Personality Inventory Manual." *Psychological Assessment Resources*. Odessa, FL.
- Costa, P. T., Jr. and McCrae, R. R. (1992). "Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO FFI): Professional Manual. Odessa, Florida, Psychological Assessment Resources, Inc.
- Costa, P. T., McCrae, R. R. and Holland, J. L. (1984). "Personality and vocational interests in an adult sample." *J Appl Psychol* 69(3): 390.
- Craddock, N., Lendon, C., Cichon, S., Culverhouse, R., Detera-Wadleigh, S., Devon, R., Faraone, S., Foroud, T., Gejman, P., Leonard, S., McInnis, M., Owen, M. J., Riley, B., Armstrong, C., Barden, N., van Broeckhoven, C., Ewald, H., Folstein, S., Gerhard, D., Goldman, D., Gurling, H., Kelsoe, J., Levinson, D., Muir, W., Philippe, A., Pulver, A. and Wildenauer, D. (1999). "Chromosome workshop: Chromosomes 11, 14, and 15." *J Med Genet* 88(3): 244-254.
- De Fruyt, F., Van De Wiele, L. and Van Heeringen, C. (2000). "Cloninger's psychobiological model of temperament and character and the five-factor model of personality." *Pers Individ Dif* 29(3): 441-452.
- de Moor, M. H., van den Berg, S. M., Verweij, K. J., Krueger, R. F., Luciano, M., Arias Vasquez, A., Matteson, L. K., Derringer, J., Esko, T., Amin, N., Gordon, S. D., Hansell, N. K., Hart, A. B., Seppala, I., Huffman, J. E., Konte, B., Lahti, J., Lee, M., Miller, M., Nutile, T., Tanaka, T., Teumer, A., Viktorin, A., Wedenoja, J., Abecasis, G. R., Adkins, D. E., Agrawal, A., Allik, J., Appel, K., Bigdeli, T. B., Busonero, F., Campbell, H., Costa, P. T., Davey Smith, G., Davies, G., de Wit, H., Ding, J., Engelhardt, B. E., Eriksson, J. G., Fedko, I. O., Ferrucci, L., Franke, B., Giegling, I., Grucza, R., Hartmann, A. M., Heath, A. C., Heinonen, K., Henders, A. K., Homuth, G., Hottenga, J. J., Iacono, W. G., Janzing, J., Jokela, M., Karlsson, R., Kemp, J. P., Kirkpatrick, M. G., Latvala, A., Lehtimäki, T., Liewald, D. C., Madden, P. A., Magri, C., Magnusson, P. K., Marten, J., Maschio, A., Medland, S. E., Mihailov, E., Milanese, Y., Montgomery, G. W., Nauck, M., Ouwens, K. G., Palotie, A., Pettersson, E., Polasek, O., Qian, Y., Pulkki-Raback, L., Raitakari, O. T., Realo, A., Rose, R. J., Ruggiero, D., Schmidt, C. O., Slutske, W. S., Sorice, R., Starr, J. M., St Pourcain, B., Sutin, A. R., Timpson, N. J., Trochet, H., Vermeulen, S., Vuoksima, E., Widen, E., Wouda, J., Wright, M. J., Zgaga, L., Porteous, D., Minelli, A., Palmer, A. A., Rujescu, D., Ciullo, M., Hayward, C., Rudan, I., Metspalu, A., Kaprio, J., Deary, I. J., Raikonen, K., Wilson, J. F., Keltikangas-Järvinen, L., Bierut, L. J., Hettema, J. M., Grabe, H. J., van Duijn, C. M., Evans, D. M., Schlessinger, D., Pedersen, N. L., Terracciano, A., McGue, M., Penninx, B. W., Martin, N. G. and Boomsma, D. I. (2015). "Meta-analysis of Genome-wide Association Studies for Neuroticism, and the Polygenic Association With Major Depressive Disorder." *JAMA Psychiatry* 72(7): 642-650.

- De Raad, B., Hendriks, A. and Hofstee, W. K. (1992). "Towards a refined structure of personality traits." *Eur J Pers* 6(4): 301-319.
- Depue, R. A., Luciana, M., Arbisi, P., Collins, P. and Leon, A. (1994). "Dopamine and the structure of personality: relation of agonist-induced dopamine activity to positive emotionality." *J Pers Soc Psychol* 67(3): 485.
- Dieterich, M. and Eckhardt-Henn, A. (2004). "Neurological and somatoform vertigo syndromes." *Der Nervenarzt* 75(3): 281-302.
- Digman, J. M. and Takemoto-Chock, N. K. (1981). "Factors in the natural language of personality: Re-analysis, comparison, and interpretation of six major studies." *Multivariate Behav Res* 16(2): 149-170.
- Distel, M. A., Trull, T. J., Willemsen, G., Vink, J. M., Derom, C. A., Lynskey, M., Martin, N. G. and Boomsma, D. I. (2009). "The five-factor model of personality and borderline personality disorder: a genetic analysis of comorbidity." *Biol Psychiatry* 66(12): 1131-1138.
- Dorostkar, M. M. and Boehm, S. (2007). "Opposite effects of presynaptic 5-HT₃ receptor activation on spontaneous and action potential-evoked GABA release at hippocampal synapses." *J Neurochem* 100(2): 395-405.
- Drabant, E. M., Ramel, W., Edge, M. D., Hyde, L. W., Kuo, J. R., Goldin, P. R., Hariri, A. R. and Gross, J. J. (2012). "Neural Mechanisms Underlying 5-HTTLPR-Related Sensitivity to Acute Stress." *Am J Psychiatry* 169(4): 397-405.
- Dubin, A. E., Huvar, R., D'Andrea, M. R., Pyati, J., Zhu, J. Y., Joy, K. C., Wilson, S. J., Galindo, J. E., Glass, C. A., Luo, L., Jackson, M. R., Lovenberg, T. W. and Erlander, M. G. (1999). "The Pharmacological and Functional Characteristics of the Serotonin 5-HT_{3A} Receptor Are Specifically Modified by a 5-HT_{3B} Receptor Subunit." *J Biol Chem* 274(43): 30799-30810.
- E.J. Mahoney, A., Edelman, S. and D. Cremer, P. (2013). "Cognitive behavior therapy for chronic subjective dizziness: longer-term gains and predictors of disability." *Am J Otolaryngol* 34(2): 115-120.
- Ebstein, R. P. (2006). "The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires." *Mol Psychiatry* 11(5): 427-445.
- Eckhardt-Henn, A., Best, C., Bense, S., Breuer, P., Diener, G., Tschan, R. and Dieterich, M. (2008). "Psychiatric comorbidity in different organic vertigo syndromes." *J Neurol* 255(3): 420-428.
- Eckhardt-Henn, A., Breuer, P., Thomalske, C., Hoffmann, S. O. and Hopf, H. C. (2003). "Anxiety disorders and other psychiatric subgroups in patients complaining of dizziness." *J Anxiety Disord* 17(4): 369-388.
- Eckhardt-Henn, A. and Dieterich, M. (2005). "Psychiatric Disorders in Otoneurology Patients." *Neurol Clin* 23(3): 731-749.
- Eckhardt-Henn, A., Hoffmann, S., Tettenborn, B., Thomalske, C. and Hopf, H. (1997). "„Phobischer Schwankschwindel“ Eine weitere Differenzierung psychogener Schwindelzustände erscheint erforderlich." *Der Nervenarzt* 68(10): 806-812.

Eley, T. C., Tahir, E., Angleitner, A., Harriss, K., McClay, J., Plomin, R., Riemann, R., Spinath, F. and Craig, I. (2003). "Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 120(1): 90-96.

EMBL-EBI (2015). "The 1000 Genomes Browserl." from <http://browser.1000genomes.org/index.html>.

Enoch, M. A., Schwartz, L., Albaugh, B., Virkkunen, M. and Goldman, D. (2006). "Dimensional anxiety mediates linkage of GABRA2 haplotypes with alcoholism." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141(6): 599-607.

Erritzoe, D., Holst, K., Frokjaer, V. G., Licht, C. L., Kalbitzer, J., Nielsen, F. Å., Svarer, C., Madsen, J. and Knudsen, G. M. (2010). "A nonlinear relationship between cerebral serotonin transporter and 5-HT_{2A} receptor binding: an in vivo molecular imaging study in humans." *J Neurosci* 30(9): 3391-3397.

Erspamer, V. and Asero, B. (1952). "Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine." *Nature* 169(4306): 800-801.

Eysenck, H. J., Eysenck, S. B. G (1975). "Manual of the Eysenck Personality Questionnaire. San Diego, EdITS Publishers.

Ferentinos, P., Rivera, M., Ising, M., Spain, S. L., Cohen-Woods, S., Butler, A. W., Craddock, N., Owen, M. J., Korszun, A. and Jones, L. (2014). "Investigating the genetic variation underlying episodicity in major depressive disorder: Suggestive evidence for a bipolar contribution." *J Affect Disord* 155: 81-89.

Férézou, I., Cauli, B., Hill, E. L., Rossier, J., Hamel, E. and Lambolez, B. (2002). "5-HT₃ Receptors Mediate Serotonergic Fast Synaptic Excitation of Neocortical Vasoactive Intestinal Peptide/Cholecystokinin Interneurons." *J Neurosci* 22(17): 7389-7397.

Feuerecker, R., Dieterich, M., Eckhardt-Henn, A. and Becker-Bense, S. (2015). "Somatoform vertigo syndromes." *Fortschr Neurol Psychiatr* 83(3): 135-141.

Fiebich, B., Akundi, R., Seidel, M., Geyer, V., Haus, U., Müller, W., Stratz, T. and Candelario-Jalil, E. (2004). "Expression of 5-HT_{3A} receptors in cells of the immune system." *Scand J Rheumatol* 33(sup119): 9-11.

Fink, G., Sumner, B., Rosie, R., Wilson, H. and McQueen, J. (1999). "Androgen actions on central serotonin neurotransmission: relevance for mood, mental state and memory." *Behavioural Brain Research* 105(1): 53-68.

Fisher, P. M., Meltzer, C. C., Price, J. C., Coleman, R. L., Ziolkowski, S. K., Becker, C., Moses-Kolko, E. L., Berga, S. L. and Hariri, A. R. (2009). "Medial prefrontal cortex 5-HT_{2A} density is correlated with amygdala reactivity, response habituation, and functional coupling." *Cereb Cortex*: bhp022.

Folstein, M. F., Folstein, S. E. and McHugh, P. R. (1975). "'Mini-mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." *J Psychiatr Res* 12(3): 189-198.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R., Kessler, J., Denzler, P. and Markowitsch, J. (1990). "MMST Mini-Mental-Status-Test. Göttingen, Beltz Test GmbH.

Frustaci, A., Pozzi, G., Gianfagna, F., Manzoli, L. and Boccia, S. (2008). "Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits." *Neuropsychobiology* 58(3-4): 163-170.

- Fullerton, J., Cubin, M., Tiwari, H., Wang, C., Bomhra, A., Davidson, S., Miller, S., Fairburn, C., Goodwin, G., Neale, M. C., Fiddy, S., Mott, R., Allison, D. B. and Flint, J. (2003). "Linkage Analysis of Extremely Discordant and Concordant Sibling Pairs Identifies Quantitative-Trait Loci That Influence Variation in the Human Personality Trait Neuroticism." *Am J Hum Genet* 72(4): 879-890.
- Furman, J. M. and Jacob, R. G. (1997). "Psychiatric dizziness." *Neurology* 48(5): 1161-1166.
- Gallezot, J. D., Nabulsi, N., Neumeister, A., Planeta-Wilson, B., Williams, W. A., Singhal, T., Kim, S., Maguire, R. P., McCarthy, T., Frost, J. J., Huang, Y., Ding, Y. S. and Carson, R. E. (2010). "Kinetic modeling of the serotonin 5-HT(1B) receptor radioligand [(11)C]P943 in humans." *J Cereb Blood Flow Metab* 30(1): 196-210.
- Gershon, M. D. and Tack, J. (2007). "The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders." *Gastroenterology* 132(1): 397-414.
- Geser, R. and Straumann, D. (2012). "Referral and Final Diagnoses of Patients Assessed in an Academic Vertigo Center." *Front in Neurol* 3: 169.
- Giegling, I., Hartmann, A. M., Möller, H.-J. and Rujescu, D. (2006). "Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene." *J Affect Disord* 96(1-2): 75-81.
- Giorgetti, M. and Tecott, L. H. (2004). "Contributions of 5-HT(2C) receptors to multiple actions of central serotonin systems." *Eur J Pharmacol* 488(1-3): 1-9.
- Giovannini, M. G., Ceccarelli, I., Molinari, B., Cecchi, M., Goldfarb, J. and Blandina, P. (1998). "Serotonergic Modulation of Acetylcholine Release from Cortex of Freely Moving Rats." *J Pharmacol Exp Ther* 285(3): 1219-1225.
- Godemann, F., Siefert, K., Hantschke-Bruggemann, M., Neu, P., Seidl, R. and Strohle, A. (2005). "What accounts for vertigo one year after neuritis vestibularis - anxiety or a dysfunctional vestibular organ?" *J Psychiatr Res* 39(5): 529-534.
- Goldberg, L. R. (1981). "Language and individual differences: The search for universals in personality lexicons." *Review of personality and social psychology* 2(1): 141-165.
- Goldberg, L. R. (1990). "An alternative" description of personality": the big-five factor structure." *J Pers Soc Psychol* 59(6): 1216.
- Greenberg, B. D., Li, Q., Lucas, F. R., Hu, S., Sirota, L. A., Benjamin, J., Lesch, K.-P., Hamer, D. and Murphy, D. L. (2000). "Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample." *Am J Med Genet* 96(2): 202-216.
- Guilford, J. S., Zimmerman, W. S., & Guilford, J. P. (1976). "The Guilford-Zimmerman Temperament Survey Handbook: Twenty-five years of research and application. San Diego, EdITS Publishers.
- Gutknecht, L., Jacob, C., Strobel, A., Kriegebaum, C., Müller, J., Zeng, Y., Markert, C., Escher, A., Wendland, J. and Reif, A. (2007). "Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation " *Int J Neuropsychopharmacol* 10(03): 309-320.

Hammer, C., Cichon, S., Mühleisen, T., Haenisch, B., Degenhardt, F., Mattheisen, M., Breuer, R., Witt, S., Strohmaier, J. and Oruc, L. (2012). "Replication of functional serotonin receptor type 3A and B variants in bipolar affective disorder: a European multicenter study." *Transl Psychiatry* 2(4): e103.

Hammer, C., Kapeller, J., Ende, M., Fischer, C., Hebebrand, J., Hinney, A., Friedel, S., Gratacòs, M., Estivill, X., Fichter, M., Fernández-Aranda, F., Ehrlich, S., Rappold, G. and Niesler, B. (2009). "Functional variants of the serotonin receptor type 3A and B gene are associated with eating disorders." *Pharmacogenet Genomics* 19(10): 790-799.

Hannaford, P. C., Simpson, J. A., Bisset, A. F., Davis, A., McKerrow, W. and Mills, R. (2005). "The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland." *Fam Pract* 22(3): 227-233.

Haploview 4.2. from <http://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview>.

Hariri, A. R. and Holmes, A. (2006). "Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function." *Trends Cogn Sci* 10(4): 182-191.

Harmer, C. J., Reid, C. B., Ray, M. K., Goodwin, G. M. and Cowen, P. J. (2006). "5HT(3) antagonism abolishes the emotion potentiated startle effect in humans." *Psychopharmacology (Berl)* 186(1): 18-24.

Heck, A., Pfister, H., Czamara, D., Muller-Myhsok, B., Putz, B., Lucae, S., Hennings, J. and Ising, M. (2011). "Evidence for associations between MDGA2 polymorphisms and harm avoidance: replication and extension of a genome-wide association finding." *Psychiatr Genet* 21(5): 257-260.

Hedlund, P. B. (2009). "The 5-HT7 receptor and disorders of the nervous system: an overview." *Psychopharmacology (Berl)* 206(3): 345-354.

Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stober, G., Riederer, P., Bengel, D. and Lesch, K. P. (1996). "Allelic variation of human serotonin transporter gene expression." *J Neurochem* 66(6): 2621-2624.

Heinrichs, N., Edler, C., Eskens, S., Mielczarek, M. M. and Moschner, C. (2007). "Predicting continued dizziness after an acute peripheral vestibular disorder." *Psychosom Med* 69(7): 700-707.

Hettema, J. M., An, S.-S., Bukszar, J., van den Oord, E. J. C. G., Neale, M. C., Kendler, K. S. and Chen, X. (2008). "COMT Contributes to Genetic Susceptibility Shared Among Anxiety Spectrum Phenotypes." *Biol Psychiatry* 64(4): 302-310.

Hettema, J. M., Neale, M. C., Myers, J. M., Prescott, C. A. and Kendler, K. S. (2006). "A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders." *Am J Psychiatry* 163(5): 857-864.

Hettema, J. M., van den Oord, E. J. C. G., An, S.-S., Kendler, K. S. and Chen, X. (2009). "Follow-up association study of novel neuroticism gene MAMDC1." *Psychiatr Genet* 19(4): 213-214.

Hewlett, W. A., Schmid, S. P. and Salomon, R. M. (2003). "Pilot trial of ondansetron in the treatment of 8 patients with obsessive-compulsive disorder." *J Clin Psychiatry* 64(9): 1025-1030.

- Hoffman, B. J., Hansson, S. R., Mezey, E. and Palkovits, M. (1998). "Localization and dynamic regulation of biogenic amine transporters in the mammalian central nervous system." *Front Neuroendocrinol* 19(3): 187-231.
- Holbrook, J. D., Gill, C. H., Zebda, N., Spencer, J. P., Leyland, R., Rance, K. H., Trinh, H., Balmer, G., Kelly, F. M., Yusaf, S. P., Courtenay, N., Luck, J., Rhodes, A., Modha, S., Moore, S. E., Sanger, G. J. and Gunthorpe, M. J. (2009). "Characterisation of 5-HT_{3C}, 5-HT_{3D} and 5-HT_{3E} receptor subunits: evolution, distribution and function." *J Neurochem* 108(2): 384-396.
- Holmberg, J., Karlberg, M., Harlacher, U. and Magnusson, M. (2005). "Experience of handicap and anxiety in phobic postural vertigo." *Acta Otolaryngol* 125(3): 270-275.
- Holmberg, J., Karlberg, M., Harlacher, U., Rivano-Fischer, M. and Magnusson, M. (2006). "Treatment of phobic postural vertigo." *J Neurol* 253(4): 500-506.
- Holst, E. and Mittelstaedt, H. (1950). "Das reafferenzprinzip." *Naturwissenschaften* 37(20): 464-476.
- Hornung, J.-P. (2003). "The human raphe nuclei and the serotonergic system." *J Chem Neuroanat* 26(4): 331-343.
- Hrebickova, M., Ostendorf, F. and Angleitner, A. (1995). "Basic dimensions of personality description in the Czech language." Poster presented at the Seventh Meeting of the International Society for Study of Individual Differences, Warsaw, Poland.
- Huang, E. J. and Reichardt, L. F. (2001). "Neurotrophins: roles in neuronal development and function." *Annu Rev Neurosci* 24: 677-736.
- Huang, Y., Yoon, K., Ko, H., Jiao, S., Ito, W., Wu, J.-Y., Yung, W.-H., Lu, B. and Morozov, A. (2016). "5-HT_{3a} Receptors Modulate Hippocampal Gamma Oscillations by Regulating Synchrony of Parvalbumin-Positive Interneurons." *Cereb Cortex* 26(2): 576-585.
- Huppert, D., Kunihiro, T. and Brandt, T. (1995). "Phobic postural vertigo (154 patients): its association with vestibular disorders." *J Audiol* 4: 97-103.
- Huppert, D., Strupp, M., Rettinger, N., Hecht, J. and Brandt, T. (2005). "Phobic postural vertigo - a long-term follow-up (5 to 15 years) of 106 patients." *J Neurol* 252(5): 564-569.
- ICD-11 Beta Draft (2016). Retrieved 20.07.2016, from <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/l-m/en> - [/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f2005792829](http://http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f2005792829).
- Iidaka, T., Ozaki, N., Matsumoto, A., Nogawa, J., Kinoshita, Y., Suzuki, T., Iwata, N., Yamamoto, Y., Okada, T. and Sadato, N. (2005). "A Variant C178T in the Regulatory Region of the Serotonin Receptor Gene HTR3A Modulates Neural Activation in the Human Amygdala." *J Neurosci* 25(27): 6460-6466.
- Ishida, M., Saitoh, J., Wada, M. and Nagai, M. (2010). "Effects of anticipatory anxiety and visual input on postural sway in an aversive situation." *Neurosci Lett* 474(1): 1-4.
- Ishii, G., Suzuki, A., Oshino, S., Shiraishi, H. and Otani, K. (2007). "CYP2C19 polymorphism affects personality traits of Japanese females." *Neurosci Lett* 411(1): 77-80.
- Jang, K. L., Livesley, W. J. and Vernon, P. A. (1996). "Heritability of the big five personality dimensions and their facets: a twin study." *J Pers* 64(3): 577-592.

Jeltsch-David, H., Koenig, J. and Cassel, J.-C. (2008). "Modulation of cholinergic functions by serotonin and possible implications in memory: General data and focus on 5-HT_{1A} receptors of the medial septum." *Behavioural Brain Research* 195(1): 86-97.

Jian, J., Li, C., Xu, J., Qiao, D., Mi, G., Chen, X. and Tang, M. (2016). "Associations of serotonin receptor gene HTR3A, HTR3B, and HTR3A haplotypes with bipolar disorder in Chinese patients." *Genet Mol Res* 15(3).

John, O. P., Naumann, L. P. and Soto, C. J. (2008). "Paradigm shift to the integrative big five trait taxonomy." New York, Londoni, The Guilford Press.

Johnson, A. M., Vernon, P. A. and Feiler, A. R. (2008). "Behavioral genetic studies of personality: An introduction and review of the results of 50+ years of research." *The SAGE handbook of personality theory and assessment* 1: 145-173.

Jokisch, D., Bellebaum, C. and Daum, I. (2005). *Das serotonerge System und Kognition. "Das serotonerge System aus neurologischer und psychiatrischer Sicht, Springer: 39-53.*

Kapeller, J., Houghton, L. A., Mönnikes, H., Walstab, J., Möller, D., Bönisch, H., Burwinkel, B., Autschbach, F., Funke, B., Lasitschka, F., Gassler, N., Fischer, C., Whorwell, P. J., Atkinson, W., Fell, C., Büchner, K. J., Schmidtman, M., van der Voort, I., Wisser, A.-S., Berg, T., Rappold, G. and Niesler, B. (2008). "First evidence for an association of a functional variant in the microRNA-510 target site of the serotonin receptor-type 3E gene with diarrhea predominant irritable bowel syndrome." *Hum Mol Genet* 17(19): 2967-2977.

Kapeller, J., Möller, D., Lasitschka, F., Autschbach, F., Hovius, R., Rappold, G., Brüss, M., Gershon, M. D. and Niesler, B. (2011). "Serotonin receptor diversity in the human colon: Expression of serotonin type 3 receptor subunits 5-HT_{3C}, 5-HT_{3D}, and 5-HT_{3E}." *J Comp Neurol* 519(3): 420-432.

Kapfhammer, H., Mayer, C., Hock, U., Huppert, D., Dieterich, M. and Brandt, T. (1997). "Course of illness in phobic postural vertigo." *Acta Neurol Scand* 95(1): 23-28.

Karlsson, R., Graae, L., Lekman, M., Wang, D., Favis, R., Axelsson, T., Galter, D., Belin, A. C. and Paddock, S. (2012). "MAG11 copy number variation in bipolar affective disorder and schizophrenia." *Biol Psychiatry* 71(10): 922-930.

Kazantseva, A., Gaysina, D., Malykh, S. and Khusnutdinova, E. (2011). "The role of dopamine transporter (SLC6A3) and dopamine D2 receptor/ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (DRD2/ANKK1) gene polymorphisms in personality traits." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35(4): 1033-1040.

Keightley, M. L., Seminowicz, D. A., Bagby, R. M., Costa, P. T., Fossati, P. and Mayberg, H. S. (2003). "Personality influences limbic-cortical interactions during sad mood induction." *Neuroimage* 20(4): 2031-2039.

Kelley, S. P., Bratt, A. M. and Hodge, C. W. (2003). "Targeted gene deletion of the 5-HT_{3A} receptor subunit produces an anxiolytic phenotype in mice." *Eur J Pharmacol* 461(1): 19-25.

Kendler, K. S., Gardner, C. O., Gatz, M. and Pedersen, N. L. (2007). "The sources of comorbidity between major depression and generalized anxiety disorder in a Swedish national twin sample." *Psychol Med* 37(03): 453-462.

- Khan, A. A., Jacobson, K. C., Gardner, C. O., Prescott, C. A. and Kendler, K. S. (2005). "Personality and comorbidity of common psychiatric disorders." *Br J Psychiatry* 186: 190-196.
- Kim, H. N., Kim, B. H., Cho, J., Ryu, S., Shin, H., Sung, J., Shin, C., Cho, N. H., Sung, Y. A., Choi, B. O. and Kim, H. L. (2015). "Pathway analysis of genome-wide association datasets of personality traits." *Genes, Brain and Behavior* 14(4): 345-356.
- King, M. V., Marsden, C. A. and Fone, K. C. (2008). "A role for the 5-HT(1A), 5-HT4 and 5-HT6 receptors in learning and memory." *Trends Pharmacol Sci* 29(9): 482-492.
- Kotov, R., Gamez, W., Schmidt, F. and Watson, D. (2010). "Linking "big" personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: a meta-analysis." *Psychol Bull* 136(5): 768.
- Koyama, S., Matsumoto, N., Kubo, C. and Akaike, N. (2000). "Presynaptic 5-HT(3) receptor-mediated modulation of synaptic GABA release in the mechanically dissociated rat amygdala neurons." *J Physiol* 529(Pt 2): 373-383.
- Krafczyk, S., Tietze, S., Swoboda, W., Valkovič, P. and Brandt, T. (2006). "Artificial neural network: A new diagnostic posturographic tool for disorders of stance." *Clin Neurophysiol* 117(8): 1692-1698.
- Kroenke, K. and Mangelsdorff, A. D. (1989). "Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome." *Am J Med* 86(3): 262-266.
- Kroenke, K. and Price, R. K. (1993). "Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity." *Arch Intern Med* 153(21): 2474-2480.
- Kroeze, W. K., Kristiansen, K. and Roth, B. L. (2002). "Molecular biology of serotonin receptors-structure and function at the molecular level." *Curr Top Med Chem* 2(6): 507-528.
- Kruschwitz, J. D., Walter, M., Varikuti, D., Jensen, J., Plichta, M. M., Haddad, L., Grimm, O., Mohnke, S., Pohland, L., Schott, B., Wold, A., Muhleisen, T. W., Heinz, A., Erk, S., Romanczuk-Seiferth, N., Witt, S. H., Nothen, M. M., Rietschel, M., Meyer-Lindenberg, A. and Walter, H. (2015). "5-HTTLPR/rs25531 polymorphism and neuroticism are linked by resting state functional connectivity of amygdala and fusiform gyrus." *Brain Struct Funct* 220(4): 2373-2385.
- Krzywkowski, K., Jensen, A. A., Connolly, C. N. and Bräuner-Osborne, H. (2007). "Naturally occurring variations in the human 5-HT3A gene profoundly impact 5-HT3 receptor function and expression." *Pharmacogenet Genomics* 17(4): 255-266.
- Kuo, P.-H., Neale, M. C., Riley, B. P., Patterson, D. G., Walsh, D., Prescott, C. A. and Kendler, K. S. (2007). "A genome-wide linkage analysis for the personality trait neuroticism in the Irish affected sib-pair study of alcohol dependence." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B(4): 463-468.
- Lahey, B. B. (2009). "Public health significance of neuroticism." *Am Psychol* 64(4): 241-256.
- Lake, R. I., Eaves, L. J., Maes, H. H., Heath, A. C. and Martin, N. G. (2000). "Further evidence against the environmental transmission of individual differences in neuroticism from a collaborative study of 45,850 twins and relatives on two continents." *Behavior Genetics* 30(3): 223-233.

- Lankiewicz, S., Hüser, M., Heumann, R., Hatt, H. and Gisselmann, G. (1999). "Phosphorylation of the 5-hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) receptor expressed in HEK293 cells." *Receptors Channels* 7(1): 9-15.
- Lecrubier, Y., Puech, A. J., Azcona, A., Bailey, P. E. and Lataste, X. (1993). "A randomized double-blind placebo-controlled study of tropisetron in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder." *Psychopharmacology (Berl)* 112(1): 129-133.
- Lee, I. H., Cheng, C. C., Yang, Y. K., Yeh, T. L., Chen, P. S. and Chiu, N. T. (2005). "Correlation between striatal dopamine D₂ receptor density and neuroticism in community volunteers." *Psychiatry Res* 138(3): 259-264.
- Lesch, K.-P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C. R., Hamer, D. H. and Murphy, D. L. (1996). "Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region." *Science* 274(5292): 1527-1531.
- Litwack, E. D., Babey, R., Buser, R., Gesemann, M. and O'Leary, D. D. (2004). "Identification and characterization of two novel brain-derived immunoglobulin superfamily members with a unique structural organization." *Mol Cell Neurosci* 25(2): 263-274.
- Lo, M.-T., Hinds, D. A., Tung, J. Y., Franz, C., Fan, C.-C., Wang, Y., Smeland, O. B., Schork, A., Holland, D., Kauppi, K., Sanyal, N., Escott-Price, V., Smith, D. J., O'Donovan, M., Stefansson, H., Bjornsdottir, G., Thorgeirsson, T. E., Stefansson, K., McEvoy, L. K., Dale, A. M., Andreassen, O. A. and Chen, C.-H. (2017). "Genome-wide analyses for personality traits identify six genomic loci and show correlations with psychiatric disorders." *Nat Genet* 49(1): 152-156.
- Loehlin, J. C. (1992). "Genes and environment in personality development, Sage Publications, Inc.
- Loehlin, J. C., McCrae, R. R., Costa, P. T. and John, O. P. (1998). "Heritabilities of common and measure-specific components of the Big Five personality factors." *J Res Pers* 32(4): 431-453.
- Lonsdorf, T. B., Golkar, A., Lindström, K. M., Fransson, P., Schalling, M., Öhman, A. and Ingvar, M. (2011). "5-HTTLPR and COMTval158met genotype gate amygdala reactivity and habituation." *Biological Psychology* 87(1): 106-112.
- Lucaites, V. L., Krushinski, J. H., Schaus, J. M., Audia, J. E. and Nelson, D. L. (2005). "[³H]LY334370, a novel radioligand for the 5-HT_{1F} receptor. II. Autoradiographic localization in rat, guinea pig, monkey and human brain." *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 371(3): 178-184.
- Lucas, G., Rymar, V. V., Du, J., Mnie-Filali, O., Bisgaard, C., Manta, S., Lambas-Senas, L., Wiborg, O., Haddjeri, N., Pineyro, G., Sadikot, A. F. and Debonnel, G. (2007). "Serotonin(4) (5-HT(4)) receptor agonists are putative antidepressants with a rapid onset of action." *Neuron* 55(5): 712-725.
- Marner, L., Gillings, N., Madsen, K., Erritzoe, D., Baare, W. F., Svarer, C., Hasselbalch, S. G. and Knudsen, G. M. (2010). "Brain imaging of serotonin 4 receptors in humans with [¹¹C]SB207145-PET." *Neuroimage* 50(3): 855-861.
- Martin, V., Riffaud, A., Marday, T., Brouillard, C., Franc, B., Tassin, J. P., Sevoz-Couche, C., Mongeau, R. and Lanfumey, L. (2017). "Response of Htr3a knockout mice to antidepressant treatment and chronic stress." *Br J Pharmacol* 174(15): 2471-2483.

- Matsumoto, M., Yoshioka, M., Togashi, H., Tochihara, M., Ikeda, T. and Saito, H. (1995). "Modulation of norepinephrine release by serotonergic receptors in the rat hippocampus as measured by in vivo microdialysis." *J Pharmacol Exp Ther* 272(3): 1044-1051.
- Matsumoto, Y., Suzuki, A., Shibuya, N., Oshino, S., Kamata, M., Goto, K. and Otani, K. (2008). "Association study of the cytochrome P450 17 gene polymorphism with personality traits in healthy subjects." *Behavioural Brain Research* 194(1): 21-24.
- Matsumoto, Y., Suzuki, A., Shibuya, N., Sadahiro, R., Kamata, M., Goto, K. and Otani, K. (2009). "Effect of the cytochrome P450 19 (aromatase) gene polymorphism on personality traits in healthy subjects." *Behavioural Brain Research* 205(1): 234-237.
- Mawe, G. M. and Hoffman, J. M. (2013). "Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10(8): 473-486.
- Maziade, M., Raymond, V., Cliche, D., Fournier, J., Caron, C., Garneau, Y., Nicole, L., Marcotte, P., Couture, C. and Simard, C. (1995). "Linkage results on 11Q21-22 in Eastern Quebec pedigrees densely affected by schizophrenia." *Am J Med Genet* 60(6): 522-528.
- McIsaac, W. M. and Page, I. H. (1959). "The metabolism of serotonin (5-hydroxytryptamine)." *J Biol Chem* 234(4): 858-864.
- Melke, J., Westberg, L., Nilsson, S., Landén, M., Soderstrom, H., Baghaei, F., Rosmond, R., Holm, G., Björntorp, P. and Nilsson, L.-G. (2003a). "A polymorphism in the serotonin receptor 3A (HTR3A) gene and its association with harm avoidance in women." *Archives of general psychiatry* 60(10): 1017-1023.
- Melke, J., Westberg, L., Nilsson, S., Landén, M., Soderstrom, H., Baghaei, F., Rosmond, R., Holm, G., Björntorp, P., Nilsson, L. G., Adolfsson, R. and Eriksson, E. (2003b). "A polymorphism in the serotonin receptor 3A (HTR3A) gene and its association with harm avoidance in women." *Arch Gen Psychiatry* 60(10): 1017-1023.
- Meyer, P. T., Bhagwagar, Z., Cowen, P. J., Cunningham, V. J., Grasby, P. M. and Hinz, R. (2010). "Simplified quantification of 5-HT 2A receptors in the human brain with [¹¹C] MDL 100,907 PET and non-invasive kinetic analyses." *Neuroimage* 50(3): 984-993.
- Miquel, M. C., Emerit, M. B., Nosjean, A., Simon, A., Rumajogee, P., Brisorgueil, M. J., Doucet, E., Hamon, M. and Vergé, D. (2002). "Differential subcellular localization of the 5-HT_{3A} receptor subunit in the rat central nervous system." *Eur J Endocrinol* 15(3): 449-457.
- Miyake, A., Mochizuki, S., Takemoto, Y. and Akuzawa, S. (1995). "Molecular cloning of human 5-hydroxytryptamine₃ receptor: heterogeneity in distribution and function among species." *Mol Pharmacol* 48(3): 407-416.
- Mizuta, N., Akiyoshi, J., Sato, A., Hanada, H., Tanaka, Y., Tsuru, J., Matsushita, H., Kodama, K. and Isogawa, K. (2008). "Serotonin receptor 3A (HTR3A) gene is associated with personality traits, but not panic disorder." *Psychiatr Genet* 18(1): 44.
- Molliver, M. E. (1987). "Serotonergic neuronal systems: what their anatomic organization tells us about function." *J Clin Psychopharmacol* 7(6 Suppl): 3s-23s.
- Monk, S. A., Williams, J. M., Hope, A. G. and Barnes, N. M. (2004). "Identification and importance of N-glycosylation of the human 5-hydroxytryptamine_{3A} receptor subunit." *Biochem Pharmacol* 68(9): 1787-1796.

- Montag, C., Basten, U., Stelzel, C., Fiebach, C. J. and Reuter, M. (2010). "The BDNF Val66Met polymorphism and anxiety: support for animal knock-in studies from a genetic association study in humans." *Psychiatry Res* 179(1): 86-90.
- Morris, D. R. and Geballe, A. P. (2000). "Upstream open reading frames as regulators of mRNA translation." *Mol Cell Biol* 20(23): 8635-8642.
- Mössner, R., Daniel, S., Albert, D., Heils, A., Okladnova, O., Schmitt, A. and Lesch, K.-P. (2000). "Serotonin transporter function is modulated by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not nerve growth factor (NGF)." *Neurochem Int* 36(3): 197-202.
- Mostany, R., Pazos, A. and Castro, M. E. (2005). "Autoradiographic characterisation of [35S]GTPgammaS binding stimulation mediated by 5-HT1B receptor in postmortem human brain." *Neuropharmacology* 48(1): 25-33.
- Munafò, M. R., Brown, S. M. and Hariri, A. R. (2008). "Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis." *Biol Psychiatry* 63(9): 852-857.
- Murphy, D. L., Lerner, A., Rudnick, G. and Lesch, K.-P. (2004). "Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics." *Mol Interv* 4(2): 109.
- Neale, B. M., Sullivan, P. F. and Kendler, K. S. (2005). "A genome scan of neuroticism in nicotine dependent smokers." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 132B(1): 65-69.
- Neuhauser, H. K., Radtke, A., von Brevern, M., Lezius, F., Feldmann, M. and Lempert, T. (2008). "Burden of dizziness and vertigo in the community." *Arch Intern Med* 168(19): 2118-2124.
- Niesler, B. (2011). "5-HT3 receptors: potential of individual isoforms for personalised therapy." *Curr Opin Pharmacol* 11(1): 81-86.
- Niesler, B., Flohr, T., Nöthen, M. M., Fischer, C., Rietschel, M., Franzek, E., Albus, M., Propping, P. and Rappold, G. A. (2001). "Association between the 5' UTR variant C178T of the serotonin receptor gene HTR3A and bipolar affective disorder." *Pharmacogenet Genomics* 11(6): 471-475.
- Niesler, B., Walstab, J., Combrink, S., Möller, D., Kapeller, J., Rietdorf, J., Bönisch, H., Göthert, M., Rappold, G. and Brüss, M. (2007). "Characterization of the Novel Human Serotonin Receptor Subunits 5-HT3C, 5-HT3D, and 5-HT3E." *Mol Pharmacol* 72(1): 8-17.
- Norman, W. T. (1963). "Toward an adequate taxonomy of personality attributes: Replicated factor structure in peer nomination personality ratings." *The Journal of Abnormal and Social Psychology* 66(6): 574.
- O'Hearn, E., Battaglia, G., De Souza, E. B., Kuhar, M. J. and Molliver, M. E. (1988). "Methylenedioxymphetamine (MDA) and methylenedioxymphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity." *J Neurosci* 8(8): 2788-2803.
- Oeth, P., Beaulieu, M., Park, C., Kosman, D., del Mistro, G., van den Boom, D. and Jurinke, C. (2005). "iPLEX assay: Increased plating efficiency and flexibility for MassArray system through single base primer extension with mass-modified terminators." *Sequenom application note*: 8876-8006.
- Oldendorf, W. H. (1971). "Brain uptake of radiolabeled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection." *Am J Physiol* 221(6): 1629-1639.

- Osen-Sand, A., Catsicas, M., Staple, J. K., Jones, K. A., Ayala, G., Knowles, J., Grenningloh, G. and Catsicas, S. (1993). "Inhibition of axonal growth by SNAP-25 antisense oligonucleotides in vitro and in vivo." *Nature* 364(6436): 445-448.
- Ostendorf, F. (1989). "Sprache und Persönlichkeitsstruktur: zur Validität des Fünf-Faktoren-Modells der Persönlichkeit." *Theorie und Forschung Psychologie*.
- Ostendorf, F. and Angleitner, A. (2004). "NEO-Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae, Revidierte Fassung (NEO-PI-R), Hogrefe Göttingen.
- Parker, R. M., Barnes, J. M., Ge, J., Barber, P. C. and Barnes, N. M. (1996). "Autoradiographic distribution of [3H]-(S)-zacopride-labelled 5-HT₃ receptors in human brain." *J Neurol Sci* 144(1-2): 119-127.
- Peter, D., Liu, Y., Sternini, C., De Giorgio, R., Brecha, N. and Edwards, R. (1995). "Differential expression of two vesicular monoamine transporters." *J Neurosci* 15(9): 6179-6188.
- Peters, J. A., Hales, T. G. and Lambert, J. J. (2005). "Molecular determinants of single-channel conductance and ion selectivity in the Cys-loop family: insights from the 5-HT₃ receptor." *Trends Pharmacol Sci* 26(11): 587-594.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Egan, M. F., Mattay, V. S., Hariri, A. R. and Weinberger, D. R. (2005). "5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression." *Nat Neurosci* 8(6): 828-834.
- Plomin, R. (2004). "Nature and nurture: An introduction to human behavioral genetics." London, Wadsworth.
- Purcell, S. (2013). "PLINK v1. 07." See <http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink>.
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I., Daly, M. J. and Sham, P. C. (2007). "PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses." *Am J Hum Genet* 81(3): 559-575.
- Qiagen (2005). "QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook.
- Querner, V., Krafczyk, S., Dieterich, M. and Brandt, T. (2000). "Patients with somatoform phobic postural vertigo: the more difficult the balance task, the better the balance performance." *Neurosci Lett* 285(1): 21-24.
- Querner, V., Krafczyk, S., Dieterich, M. and Brandt, T. (2002). "Phobic postural vertigo." *Experimental Brain Research* 143(3): 269-275.
- Quirk, P. L., Rao, S., Roth, B. L. and Siegel, R. E. (2004). "Three putative N-glycosylation sites within the murine 5-HT_{3A} receptor sequence affect plasma membrane targeting, ligand binding, and calcium influx in heterologous mammalian cells." *J Neurosci Res* 77(4): 498-506.
- R Development CORE Team (2011). "A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing.
- Rajkumar, R. and Mahesh, R. (2010). "The auspicious role of the 5-HT₃ receptor in depression: a probable neuronal target?" *J Psychopharmacol* 24(4): 455-469.

Rapport, M. M. (1949). "Serum vasoconstrictor (serotonin) V. The presence of creatinine in the complex. A proposed structure of the vasoconstrictor principle." *J Biol Chem*

180(3): 961-969.

Rapport, M. M., Green, A. A. and Page, I. H. (1948). "Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization." *J Biol Chem* 176(3): 1243-1251.

Rengarajan, K., Cristol, S. M., Mehta, M. and Nickerson, J. M. (2002). "Quantifying DNA concentrations using fluorometry: a comparison of fluorophores." *Mol Vis* 8: 416-421.

Rice, J. P., Reich, T., Bucholz, K. K., Neuman, R. J., Fishman, R., Rochberg, N., Hesselbrock, V. M., Nurnberger, J. I., Schuckit, M. A. and Begleiter, H. (1995). "Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence." *Alcohol Clin Exp Res* 19(4): 1018-1023.

Richter, V. and Guthke, J. (1996). "Leipziger Ereignis-und Belastungsinventar (LEBI). Göttingen, Hogrefe.

Riemann, R., Angleitner, A. and Strelau, J. (1997). "Genetic and Environmental Influences on Personality: A Study of Twins Reared Together Using the Self-and Peer Report NEO-FFI Scales." *J Pers* 65(3): 449-475.

Roerig, B., Nelson, D. A. and Katz, L. C. (1997). "Fast synaptic signaling by nicotinic acetylcholine and serotonin 5-HT₃ receptors in developing visual cortex." *J Neurosci* 17(21): 8353-8362.

Rosell, D. R., Thompson, J. L., Slifstein, M., Xu, X., Frankle, W. G., New, A. S., Goodman, M., Weinstein, S. R., Laruelle, M., Abi-Dargham, A. and Siever, L. J. (2010). "Increased serotonin 2A receptor availability in the orbitofrontal cortex of physically aggressive personality disordered patients." *Biol Psychiatry* 67(12): 1154-1162.

Roth, B. L. (1994). "Multiple serotonin receptors: clinical and experimental aspects." *Ann Clin Psychiatry* 6(2): 67-78.

Roth, B. L. (2008). "The serotonin receptors: from molecular pharmacology to human therapeutics, Springer Science & Business Media.

Ruckenstein, M. J. and Staab, J. P. (2009). "Chronic Subjective Dizziness." *Otolaryngol Clin North Am* 42(1): 71-77.

Russo-Neustadt, A. (2003). "Brain-derived neurotrophic factor, behavior, and new directions for the treatment of mental disorders." *Semin Clin Neuropsychiatry*.

Samuel, D. B. and Widiger, T. A. (2008). "A Meta-Analytic Review of the Relationships Between the Five-Factor Model and DSM-IV-TR Personality Disorders: A Facet Level Analysis." *Clin Psychol Rev* 28(8): 1326-1342.

Saß, H., Wittchen, H.-U. and Zaudig, M. (2001). "Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen, Hogrefe.

Saucier, G. (1997). "Effects of variable selection on the factor structure of person descriptors." *J Pers Soc Psychol* 73(6): 1296.

Schniepp, R., Wuehr, M., Huth, S., Pradhan, C., Brandt, T. and Jahn, K. (2014). "Gait characteristics of patients with phobic postural vertigo: effects of fear of falling, attention, and visual input." *J Neurol* 261(4): 738-746.

Sen, S., Villafuerte, S., Nesse, R., Stoltenberg, S. F., Hopcian, J., Gleiberman, L., Weder, A. and Burmeister, M. (2004). "Serotonin transporter and GABA (A) alpha 6 receptor variants are associated with neuroticism." *Biol Psychiatry* 55(3): 244-249.

Shih, J., Chen, K. and Ridd, M. (1999). "Monoamine oxidase: from genes to behavior." *Annu Rev Neurosci* 22: 197.

Shmelyov, A. G. and Pokhil'ko, V. I. (1993). "A taxonomy-oriented study of Russian personality-trait names." *Eur J Pers* 7(1): 1-17.

Sine, S. M. and Engel, A. G. (2006). "Recent advances in Cys-loop receptor structure and function." *Nature* 440(7083): 448-455.

Smith, D. J., Escott-Price, V., Davies, G., Bailey, M. E. S., Colodro-Conde, L., Ward, J., Vedernikov, A., Marioni, R., Cullen, B., Lyall, D., Hagenaars, S. P., Liewald, D. C. M., Luciano, M., Gale, C. R., Ritchie, S. J., Hayward, C., Nicholl, B., Bulik-Sullivan, B., Adams, M., Couvy-Duchesne, B., Graham, N., Mackay, D., Evans, J., Smith, B. H., Porteous, D. J., Medland, S. E., Martin, N. G., Holmans, P., McIntosh, A. M., Pell, J. P., Deary, I. J. and O'Donovan, M. C. (2016). "Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci." *Mol Psychiatry* 21(6): 749-757.

Staab, J., Eggers, S., Neff, B., Shepard, N., Goulson, A. and Carlson, M. (2010). "Validation of a clinical syndrome of persistent dizziness and unsteadiness." XXVI Bárány Society Meeting, Reykjavik, Iceland.

Staab, J. P. (2012). "Chronic subjective dizziness." *Continuum (Minneapolis)* 18(5 Neuro-otology): 1118-1141.

Staab, J. P., Rohe, D. E., Eggers, S. D. Z. and Shepard, N. T. (2014). "Anxious, introverted personality traits in patients with chronic subjective dizziness." *J Psychosom Res* 76(1): 80-83.

Staab, J. P. and Ruckenstein, M. J. (2003). "Which comes first? Psychogenic dizziness versus otogenic anxiety." *Laryngoscope* 113(10): 1714-1718.

Staab, J. P. and Ruckenstein, M. J. (2007). "Expanding the differential diagnosis of chronic dizziness." *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 133(2): 170-176.

Staab, J. P., Ruckenstein, M. J. and Amsterdam, J. D. (2004). "A Prospective Trial of Sertraline for Chronic Subjective Dizziness." *Laryngoscope* 114(9): 1637-1641.

Statistisches-Bundesamt (2014a). "Bevölkerungsstand, Durchschnittsalterl." Retrieved 20.05.2016, from https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungssand/Tabellen/Durchschnittsalter_Zensus.html.

Statistisches-Bundesamt (2014b). "Bildungsstandl." Retrieved 20.05.2016, from <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/BildungForschungKultur/Bildungsstand/Tabellen/Bildungsabschluss.html>.

Statistisches-Bundesamt (2014c). "Geschlecht nach Staatsangehörigkeitl." Retrieved 20.05.2016, from

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungss tand/Tabellen/Zensus Geschlecht Staatsangehoerigkeit.html>.

Stein, M. B., Campbell-Sills, L. and Gelernter, J. (2009). "Genetic variation in 5HTTLPR is associated with emotional resilience." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B(7): 900-906.

Stein, M. B., Fallin, M. D., Schork, N. J. and Gelernter, J. (2005). "COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits." *Neuropsychopharmacology* 30(11): 2092-2102.

Stein, M. B., Simmons, A. N., Feinstein, J. S. and Paulus, M. P. (2007). "Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects." *Am J Psychiatry* 164(2): 318-327.

Stoffel-Wagner, B. (2001). "Neurosteroid metabolism in the human brain." *Eur J Endocrinol* 145(6): 669-679.

Stratz, C., Trenk, D., Bhatia, H. S., Valina, C., Neumann, F.-J. and Fiebich, B. L. (2008). "Identification of 5-HT₃ receptors on human platelets: increased surface immunoreactivity after activation with adenosine diphosphate (ADP) and thrombin receptor-activating peptide (TRAP)." *Thromb Haemost* 99(4): 784-786.

Strobel, A., Gutknecht, L., Rothe, C., Reif, A., Mössner, R., Zeng, Y., Brocke, B. and Lesch, K.-P. (2003). "Allelic variation in 5-HT_{1A} receptor expression is associated with anxiety-and depression-related personality traits." *J Neural Transm* 110(12): 1445-1453.

Strupp, M. and Brandt, T. (2014). "Den sollten Sie kennen: Phobischer Schwankschwindel, Springer.

Strupp, M., Glaser, M., Karch, C., Rettinger, N., Dieterich, M. and Brandt, T. (2003). "Häufigste Schwindelform im mittleren Alter: phobischer Schwankschwindel." *Der Nervenarzt* 74(10): 911-914.

Sugita, S., Shen, K.-Z. and North, R. (1992). "5-Hydroxytryptamine is a fast excitatory transmitter at 5-HT₃ receptors in rat amygdala." *Neuron* 8(1): 199-203.

Sun, H., Hu, X.-Q., Emerit, M. B., Schoenebeck, J. C., Kimmel, C. E., Peoples, R. W., Miko, A. and Zhang, L. (2008). "Modulation of 5-HT₃ receptor desensitization by the light chain of microtubule-associated protein 1B expressed in HEK 293 cells." *J Physiol* 586(Pt 3): 751-762.

Szarota, P. (1996). "Taxonomy of the Polish personality-descriptive adjectives of the highest frequency of use." *Polish Psychological Bulletin* 27: 343-351.

Terracciano, A., Balaci, L., Thayer, J., Scally, M., Kokinos, S., Ferrucci, L., Tanaka, T., Zonderman, A. B., Sanna, S. and Olla, N. (2009). "Variants of the serotonin transporter gene and NEO-PI-R Neuroticism: No association in the BLSA and SardinIA samples." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150(8): 1070-1077.

Terracciano, A., Sanna, S., Uda, M., Deiana, B., Usala, G., Busonero, F., Maschio, A., Scally, M., Patriciu, N. and Chen, W.-M. (2010a). "Genome-wide association scan for five major dimensions of personality." *Mol Psychiatry* 15(6): 647-656.

Terracciano, A., Tanaka, T., Sutin, A. R., Deiana, B., Balaci, L., Sanna, S., Olla, N., Maschio, A., Uda, M., Ferrucci, L., Schlessinger, D. and Costa, P. T., Jr. (2010b). "BDNF

Val66Met is associated with introversion and interacts with 5-HTTLPR to influence neuroticism." *Neuropsychopharmacology* 35(5): 1083-1089.

Tewes, U. and Wechsler, D. (1991). "Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene: HAWIE-R. Bern, Verlag Hans Huber.

The Genomes Project, C. (2015). "A global reference for human genetic variation." *Nature* 526(7571): 68-74.

Thomas, D. R. (2006). "5-HT 5A receptors as a therapeutic target." *Pharmacol Ther* 111(3): 707-714.

Thompson, A. J. and Lummis, S. C. R. (2007). "The 5-HT(3) receptor as a therapeutic target." *Expert Opin Ther Targets* 11(4): 527-540.

Tochigi, M., Hibino, H., Otowa, T., Kato, C., Marui, T., Ohtani, T., Umekage, T., Kato, N. and Sasaki, T. (2006). "Association between dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and Neuroticism in the Japanese population." *Neurosci Lett* 398(3): 333-336.

Törk, I. (1990). "Anatomy of the Serotonergic System." *Ann N Y Acad Sci* 600: 9-34.

Tricklebank, M. (1992). The functional importance of 5-HT₃ receptors in the interactions between serotonergic and dopaminergic systems in the CNS. "Central and Peripheral 5-HT₃ receptors, Academic Press London: 189-205.

Tschan, R., Best, C., Beutel, M. E., Knebel, A., Wiltink, J., Dieterich, M. and Eckhardt-Henn, A. (2011). "Patients' psychological well-being and resilient coping protect from secondary somatoform vertigo and dizziness (SVD) 1 year after vestibular disease." *J Neurol* 258(1): 104-112.

Tupes, E. C. and Christal, R. E. (1961). "Recurrent personality factors based on trait ratings. Lackland Air Force Base, Texas, Technical Report, USAF.

Turkheimer, E. (2000). "Three laws of behavior genetics and what they mean." *Curr Dir Psychol Sci* 9(5): 160-164.

Udenfriend, S., Clark, C. T. and Titus, E. (1953). "5-Hydroxytryptophan Decarboxylase: A new route of metabolism of tryptophan." *J Am Chem Soc* 75(2): 501-502.

Upton, N., Chuang, T. T., Hunter, A. J. and Virley, D. J. (2008). "5-HT 6 receptor antagonists as novel cognitive enhancing agents for Alzheimer's disease." *Neurotherapeutics* 5(3): 458-469.

van den Berg, S. M., de Moor, M. H. M., McGue, M., Pettersson, E., Terracciano, A., Verweij, K. J. H., Amin, N., Derringer, J., Esko, T., van Grootheest, G., Hansell, N. K., Huffman, J., Konte, B., Lahti, J., Luciano, M., Matteson, L. K., Viktorin, A., Wouda, J., Agrawal, A., Allik, J., Bierut, L., Broms, U., Campbell, H., Smith, G. D., Eriksson, J. G., Ferrucci, L., Franke, B., Fox, J.-P., de Geus, E. J. C., Giegling, I., Gow, A. J., Grucza, R., Hartmann, A. M., Heath, A. C., Heikkilä, K., Iacono, W. G., Janzing, J., Jokela, M., Kienemeny, L., Lehtimäki, T., Madden, P. A. F., Magnusson, P. K. E., Northstone, K., Nütle, T., Ouwens, K. G., Palotie, A., Pattie, A., Pesonen, A.-K., Polasek, O., Pulkkinen, L., Pulkki-Råback, L., Raitakari, O. T., Realo, A., Rose, R. J., Ruggiero, D., Seppälä, I., Slutske, W. S., Smyth, D. C., Sorice, R., Starr, J. M., Sutin, A. R., Tanaka, T., Verhagen, J., Vermeulen, S., Vuoksima, E., Widen, E., Willemsen, G., Wright, M. J., Zgaga, L., Rujescu, D., Metspalu, A., Wilson, J. F., Ciullo, M., Hayward, C., Rudan, I., Deary, I. J., Räikkönen, K., Arias Vasquez, A., Costa, P. T., Keltikangas-Järvinen, L., van Duijn, C. M.,

- Penninx, B. W. J. H., Krueger, R. F., Evans, D. M., Kaprio, J., Pedersen, N. L., Martin, N. G. and Boomsma, D. I. (2014). "Harmonization of Neuroticism and Extraversion phenotypes across inventories and cohorts in the Genetics of Personality Consortium: an application of Item Response Theory." *Behavior Genetics* 44(4): 295-313.
- van den Oord, E. J., Kuo, P.-H., Hartmann, A. M., Webb, B. T., Möller, H.-J., Hettema, J. M., Giegling, I., Bukszár, J. and Rujescu, D. (2008). "Genomewide association analysis followed by a replication study implicates a novel candidate gene for neuroticism." *Archives of general psychiatry* 65(9): 1062-1071.
- van Hooft, J. A. and Vijverberg, H. P. (2000). "5-HT 3 receptors and neurotransmitter release in the CNS: a nerve ending story?" *Trends Neurosci* 23(12): 605-610.
- Varela, M. A. and Amos, W. (2010). "Heterogeneous distribution of SNPs in the human genome: microsatellites as predictors of nucleotide diversity and divergence." *Genomics* 95(3): 151-159.
- Varnäs, K., Hall, H., Bonaventure, P. and Sedvall, G. (2001). "Autoradiographic mapping of 5-HT 1B and 5-HT 1D receptors in the post mortem human brain using [3 H] GR 125743." *Brain research* 915(1): 47-57.
- Vernon, P. A., Martin, R. A., Schermer, J. A. and Mackie, A. (2008). "A behavioral genetic investigation of humor styles and their correlations with the Big-5 personality dimensions." *Pers Individ Dif* 44(5): 1116-1125.
- Vinkhuyzen, A. A., Pedersen, N. L., Yang, J., Lee, S. H., Magnusson, P. K., Iacono, W. G., McGue, M., Madden, P., Heath, A. C. and Luciano, M. (2012). "Common SNPs explain some of the variation in the personality dimensions of neuroticism and extraversion." *Transl Psychiatry* 2(4): e102.
- Vukasovic, T. and Bratko, D. (2015). "Heritability of personality: A meta-analysis of behavior genetic studies." *Psychol Bull* 141(4): 769-785.
- Wacker, J., Reuter, M., Hennig, J. and Stemmler, G. (2005). "Sexually dimorphic link between dopamine D2 receptor gene and neuroticism-anxiety." *Neuroreport* 16(6): 611-614.
- Walstab, J., Hammer, C., Lasitschka, F., Möller, D., Connolly, C. N., Rappold, G., Brüss, M., Bönisch, H. and Niesler, B. (2010a). "RIC-3 exclusively enhances the surface expression of human homomeric 5-hydroxytryptamine type 3A (5-HT3A) receptors despite direct interactions with 5-HT3A,-C,-D, and-E subunits." *J Biol Chem* 285(35): 26956-26965.
- Walstab, J., Rappold, G. and Niesler, B. (2010b). "5-HT 3 receptors: role in disease and target of drugs." *Pharmacol Ther* 128(1): 146-169.
- Walther, D. J., Peter, J. U., Bashammakh, S., Hortnagl, H., Voits, M., Fink, H. and Bader, M. (2003). "Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform." *Science* 299(5603): 76.
- Warninghoff, J. C., Bayer, O., Ferrari, U. and Straube, A. (2009). "Co-morbidities of vertiginous diseases." *BMC Neurol* 9: 29.
- Weihe, E., Schäfer, M. K.-H., Erickson, J. D. and Eiden, L. E. (1994). "Localization of vesicular monoamine transporter isoforms (VMAT1 and VMAT2) to endocrine cells and neurons in rat." *J Mol Neurosci* 5(3): 149-164.

- Weiss, B., Mertz, A., Schrock, E., Koenen, M. and Rappold, G. (1995). "Assignment of a human homolog of the mouse Htr3 receptor gene to chromosome 11q23.1-q23.2." *Genomics* 29(1): 304-305.
- Westlye, L. T., Bjornebekk, A., Grydeland, H., Fjell, A. M. and Walhovd, K. B. (2011). "Linking an anxiety-related personality trait to brain white matter microstructure: diffusion tensor imaging and harm avoidance." *Archives of general psychiatry* 68(4): 369-377.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. and Fydrich, T. (1997). "Strukturiertes Klinisches Interview für DMS-IV, Achse I und II. Göttingen, Hogrefe.
- Wu, S. and Comings, D. (1999). "A common C-1018G polymorphism in the human 5-HT1A receptor gene." *Psychiatr Genet* 9(2): 105-106.
- Xia, J., He, Q., Li, Y., Xie, D., Zhu, S., Chen, J., Shen, Y., Zhang, N., Wei, Y., Chen, C., Shen, J., Zhang, Y., Gao, C., Li, Y., Ding, J., Shen, W., Wang, Q., Cao, M., Liu, T., Zhang, J., Duan, H., Bao, C., Ma, P., Zhou, C., Luo, Y., Zhang, F., Liu, Y., Li, Y., Jin, G., Zhang, Y., Liang, W., Chen, Y., Zhao, C., Li, H., Chen, Y., Shi, S., Kendler, K. S., Flint, J. and Wang, X. (2011). "The relationship between neuroticism, major depressive disorder and comorbid disorders in Chinese women." *J Affect Disord* 135(1-3): 100-105.
- Yamagata, S., Suzuki, A., Ando, J., Ono, Y., Kijima, N., Yoshimura, K., Ostendorf, F., Angleitner, A., Riemann, R. and Spinath, F. M. (2006). "Is the genetic structure of human personality universal? A cross-cultural twin study from North America, Europe, and Asia." *J Pers Soc Psychol* 90(6): 987.
- Yardley, L., Owen, N., Nazareth, I. and Luxon, L. (1998). "Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people." *Br J Gen Pract* 48(429): 1131-1135.
- Yasui-Furukori, N., Kaneda, A., Iwashima, K., Saito, M., Nakagami, T., Tsuchimine, S. and Kaneko, S. (2007). "Association between cytochrome P450 (CYP) 2C19 polymorphisms and harm avoidance in Japanese." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144(6): 724-727.
- Zhang, L., Liu, L., Li, X., Song, Y. and Liu, J. (2015). "Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) influences trait anxiety by modulating the functional connectivity between the amygdala and insula in Han Chinese males." *Hum Brain Mapp* 36(7): 2732-2742.
- Zhang, X., Beaulieu, J.-M., Sotnikova, T. D., Gainetdinov, R. R. and Caron, M. G. (2004). "Tryptophan Hydroxylase-2 Controls Brain Serotonin Synthesis." *Science* 305(5681): 217-217.

10 Danksagung

Zuerst möchte ich Frau PD Dr. Ina Giegling für die Bereitstellung des Themas sowie für ihre Betreuung und Korrekturen ganz herzlich danken.

Frau Univ.-Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, der Direktorin der neurologischen Klinik und Poliklinik und des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums der Ludwig-Maximilians-Universität München, danke ich, dass ich diese Arbeit ihrer Klinik durchführen durfte.

Ein besonderer Dank geht an Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann, die mich sowohl während der praktischen Tätigkeit als auch während des Schreibens der Arbeit ausgezeichnet und sehr engagiert unterstützte. Die zuverlässige und schnelle Beantwortung meiner Fragen hat entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Für die stets kollegiale Zusammenarbeit möchte ich dem gesamten Team des IFB, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Michael Strupp, danken. Meinen Mitdoktoranden danke ich ganz besonders für die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Den Probanden, die diese Studie erst ermöglicht haben, danke ich für die Bereitschaft zur Teilnahme.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, deren liebevolle Unterstützung mich stets begleitet. Ihre Unterstützung hat meinen bisherigen Lebensweg erst ermöglicht.